STRUKTURELLE UND STEREOCHEMISCHE VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE BILDUNG KOMPLEXER BORHETEROCYCLEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
HARALD FIETZE
aus Berlin

BERLIN 1978

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544721_0034

STRUKTURELLE UND STEREOCHEMISCHE VORAUSSETZUNGEN FÜR DIE BILDUNG KOMPLEXER BORHETEROCYCLEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
HARALD FIETZE
aus Berlin

BERLIN 1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1. Gutachter: Prof. Dr. H. Möhrle

2. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse

Tag der mündlichen Prüfung: 3. März 1978

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Hans M ö h r l e

am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin angefertigt.

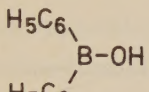
Für die Überlassung des Themas sowie die vielseitige Förderung und stets gewährte Unterstützung meiner Arbeit danke ich Herrn Professor Möhrle herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

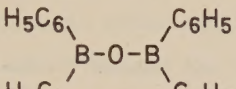
	Seite
EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1 HYDROXYBORANE ALS KOMPLEXE CYCLISIERUNGSREAGENZIEN	5
1.1 Hydroxyaminoverbindungen	6
1.1.1 Aminoalkohole	6
1.1.2 Aminocarbonsäuren	18
Aminocarbonsäure-Diphenylborchelate in	
1.1.2.1 Methanol oder Ethanol	19
1.1.2.2 N-Methylformamid	26
1.1.3 N-(2-Hydroxyethyl)glycin	29
1.2 Thioanaloge Hydroxyaminoverbindungen und Derivate	33
1.2.1 Aminothiole	33
1.2.2 Aminocarbonsäuren mit Thiolgruppe	41
1.2.3 S-Alkylcysteine	43
1.3 2,2'-Sulfinyldiethanol und Hydroxysulfone	47
1.4 Aminosulfonsäuren	49
2 VERSUCH DER CYCLISIERUNG VON LOBELIN MIT TETRAPHENYLDIBOROXID	50
2.1 Piperidin-2-alkohole	51
2.2 Piperidin-1-alkohole	55
3 KONFIGURATIONSBESTIMMUNG DER ISOMEREN PERHYDROCHINOLIZIN-1-OLE MITTELS DIPHENYLBORKOMPLEXEN	66
4 VERGLEICHENDE VERSUCHE ZUR UMSETZUNG DER WICHTIGSTEN ALKALOIDE DER CHINARINDE UND DEREN AMINOXIDE MIT TETRAPHENYLDIBOROXID	80
5 ZUR MASSENSPEKTROMETRIE DER SYNTHETISIERTEN DIPHENYLBORCHELATE	90
ZUSAMMENFASSUNG	95
BESCHREIBUNG DER VERSUCHE	100
LITERATURVERZEICHNIS	138

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Diphenylborinsäure oder Hydroxydiphenylboran (**1**) bzw. Tetraphenyldiboroxid (= TPDBO) oder Oxybis(diphenylboran) (**2**), das Anhydrid der Diphenylborinsäure, sind als Reaktionspartner für die Cyclisierung geeigneter Hydroxyaminoverbindungen seit einiger Zeit bekannt.

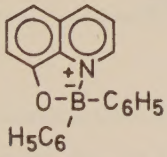


1

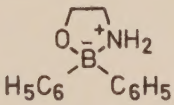


2

Diese Chelatbildner wurden zuerst zur Stabilisierung der unbeständigen Diphenylborinsäure eingesetzt; z.B. ergeben sich mit Chinolin-8-ol[1,2] und 2-Aminoethanol[3,4] die haltbaren Komplexe **3** und **4**.



3



4

---

1 R.NEU, Z.Anal.Chem. **142**, 335 (1954).

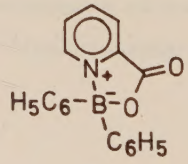
2 J.E.DOUGLASS, J.Org.Chem. **26**, 1312 (1961).

3 R.L.LETSINGER und N.REMES, J.Am.Chem.Soc. **77**, 2489 (1955).

4 R.L.LETSINGER und I.SKOOG, J.Am.Chem.Soc. **77**, 2491 (1955).

Durch Veresterung der Hydroxylgruppe und Wechselwirkung des freien Elektronenpaars des Aminstickstoffs mit der Elektronenpaarlücke des Bors entstehen gut kristallisierbare und im Gegensatz zu einfachen Diphenylborinsäureestern hydrolysebeständige Borheterocyclen. Bei Einsatz von 2-Aminoalkoholen erhält man fünfgliedrige Ringe, die nach WEIDMANN und ZIMMERMAN[5,6] als "Boroxazolidine", bei Verwendung von 3-Aminoalkoholen Sechsringe, die als "Tetrahydroboroxazine" bezeichnet werden.

Nach HOHAUS und UMLAND[7] können auch 2-Aminocarbonsäuren als Komplexbildner eingesetzt werden; z.B. bildet Picolinsäure oder Pyridin-2-carbonsäure das stabile Chelat **5**.



5

---

5 H.WEIDMANN und K.H.ZIMMERMAN jr., Justus Liebigs Ann.Chem. **619**, 28 (1958).

6 H.WEIDMANN und H.K.ZIMMERMAN jr., Justus Liebigs Ann.Chem. **620**, 4 (1959).

7 E.HOHAUS und F.UMLAND, Chem.Ber. **102**, 4025 (1969).

Diese Möglichkeit der "komplexen Cyclisierung" wurde wiederholt zur Aufklärung der stereochemischen Verhältnisse von Aminoalkoholen eingesetzt, so bei den diastereomeren Ephedra-Basen und Hauptalkaloiden der Chinarinde[8-12].

Während bei den Sabadilla-Alkaminen keine Boroxazolidine erhalten werden konnten, gelang es über die Aminoxide der Alkamine, cyclische Borbetaine zu gewinnen und damit auf das Vorliegen einer *trans*-Perhydrochinolizin-Struktur zu schließen[13,14].

Ziel der Arbeit war es,

1. Untersuchungen anzustellen, ob außer Aminoalkoholen und Aminocarbonsäuren auch andere Substrattypen, wie etwa Aminothiole oder Aminosulfonsäuren, zur Chelatbildung mit Diphenylborinsäure befähigt sind,

2. zu überprüfen, inwieweit die "komplexe Cyclisierung" in der

---

8 H.J.ROTH, Habilitationsschrift Würzburg 1960.

9 H.J.Roth, Pharmazie **16**, 257 (1961).

10 H.J.ROTH, Vortragsreferat Dtsch.Apoth.-Ztg. **101**, 1389 (1961).

11 H.J.ROTH und H.NOUR EL DIN, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **295**, 679 (1962).

12 H.J.ROTH, Dtsch.Apoth.-Ztg. **103**, 520 (1963).

13 H.MÖHRLE und E.CLAUSS, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **306**, 721 (1973).

14 E.CLAUSS, Dissertation FU Berlin 1973.

Arzneimittelanalytik eingesetzt werden kann, z.B. zur Charakterisierung von Lobelin und den wichtigsten Alkaloiden der Chinarinde,

3. die strukturellen Voraussetzungen für die Bildung von Boroxazolidinen und Tetrahydroboroxazinen aus offenkettigen und cyclischen Aminoalkoholen durch gezielten Einsatz von geeigneten Modellsubstanzen zu ermitteln und

4. anhand von stereoisomeren Perhydrochinolizinen festzustellen, ob über die Borbetaine eine zuverlässige Konfigurationszuordnung cyclischer Aminoalkohole möglich ist.

1 HYDROXYBORANE ALS KOMPLEXE CYCLISIERUNGSREAGENZIEN

Bei den untersuchten Cyclisierungsreaktionen wurde als Diphenylborkomponente TPDBO eingesetzt, weil es

1. durch Hydrolyse im Reaktionsgemisch quantitativ reine Diphenylborinsäure liefert und
2. als Festsubstanz leicht zu handhaben und in stöchiometrischen Mengen einzusetzen ist.

Aufgrund dieser Vorteile ist TPDBO geeigneter als Diphenylborinsäure, die durch Hydrolyse von Tetraphenylbornatrium (Kalignost®) nach[11] nur unrein zu erhalten ist[13,14], während "Diphenylborinsäure-2-aminoethylester" oder besser 2,2-Diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan (Flavognost®) (**4**) ein reineres Produkt liefert[14], das jedoch vor jeder Umsetzung frisch hergestellt werden muß.
Die Herstellung von TPDBO erfolgte nach der von MÖHRLE und CLAUSS[13,14] modifizierten Methode von NEU[15].

---

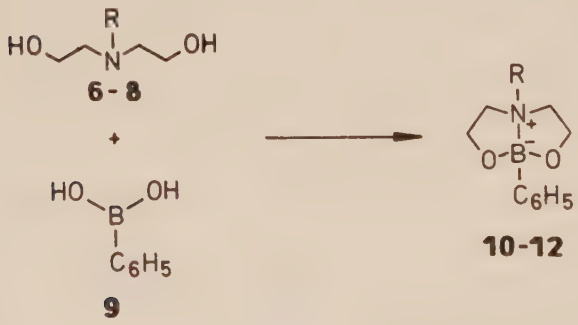
15 R.NEU, Chem.Ber. **87**, 802 (1954).

1.1 HYDROXYAMINOVERBINDUNGEN

1.1.1 Aminoalkohole

Die Umsetzung verschiedener Aminoalkohole mit Diphenylborinsäure ist an mehreren Beispielen ausführlich beschrieben worden[5,6].

An gleicher Stelle wird über die Veresterung von 2,2'-Iminodiethanolen **6 - 8** mit Phenylboronsäure oder Dihydroxyphenylboran (**9**) berichtet, wobei es zur Bildung von Borheterocyclen mit Bicyclooctanstruktur **10 - 12** kommt.

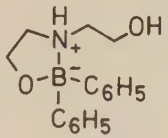


	R
6, 10	H
7, 11	CH_3
8, 12	C_2H_5

Aus 2,2'Iminodiethanol (**6**) und Phenylboronsäure wird "B-Phenyl-*diptych*-boroxazolidin"[5,6,4,16] erhalten, das nach den IUPAC-

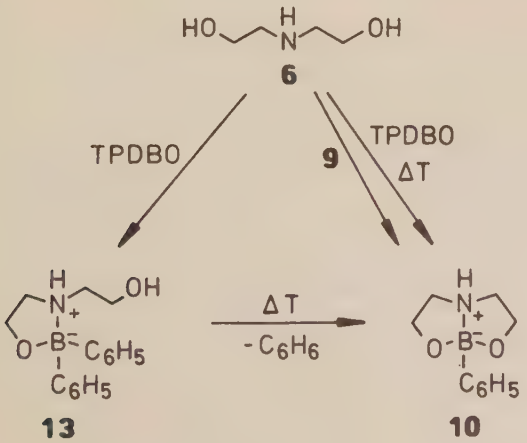
16 O.C.MUSGRAVE und T.O.PARK, Chem.Ind. (London) **1955**, 1552.

Nomenklaturregeln als 1-Phenyl-2,8-dioxa-5-azonia-1-boratobicyclo[3.3.0]octan (**10**) zu bezeichnen ist. Da über Umsetzungen von 2,2'-Iminodiethanolen mit Diphenylborinsäure nicht berichtet wird, wurde zum Vergleich 2,2'-Iminodiethanol mit TPDBO umgesetzt, und man erhielt das einfach veresterte Chelat der Diphenylborinsäure, 2,2 -Diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-3-ethanol (**13**).



13

Beim Erhitzen in hochsiedendem Lösungsmittel konnte Boroxazolidin **13** unter Abspaltung von Benzol in **10** überführt werden; wurde die Reaktion von 2,2'-Iminodiethanol und TPDBO sofort bei höherer Temperatur durchgeführt, konnte nur der Komplex **10** erhalten werden.



Zu ähnlichen Ergebnissen ist schon CLAUSS[14] gekommen, wobei jedoch diese Erscheinung bei Verbindungen mit phenolischer Hydroxylgruppe und damit höherer Acidität beobachtet worden ist.

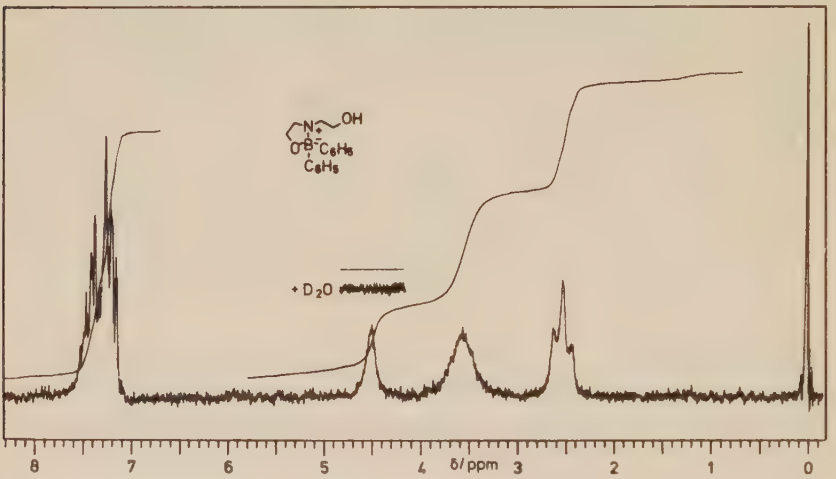


Abbildung 1: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **13** in $CDCl_3$

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **13** in Deuterochloroform zeigt für die aromatischen Protonen der Phenylringe ein scharfliniges Multiplett der Intensität 10 bei δ = 7.0 - 7.7 ppm, während die Banden der nichtaromatischen Protonen unstrukturiert erscheinen. Das breite Signal bei δ = 4.2 - 4.7 ppm mit der Intensität 2 ist mit Deuteriumoxid austauschbar und daher den Protonen der "Amino-" und Hydroxylgruppe zuzuordnen. Zwischen δ = 3.0 - 4.2 ppm dürften die CH_2-O-Protonen zur Resonanz kommen, während

die CH_2-N-Protonen andeutungsweise als breites Triplett bei δ = 2.2 - 3.0 ppm erscheinen, wobei sich jeweils eine Intensität von 4 ergibt.
Da die uniformen Resonanzbanden der nichtaromatischen Protonen auf dynamische Vorgänge im Molekül hindeuten, wurden umfangreiche nmr-spektroskopische Untersuchungen durchgeführt[17]

Es wurde eine Reihe von ^{1}H-NMR-Spektren bei fallenden Temperaturen in Deuterodichlorethan gemessen.
Beim 30-^{o}C-Spektrum (*Abbildung 2*, S. 10) sind das NH- und OH-Signal nicht zu erkennen. Als Ursache dafür kann angenommen werden, daß die Protonen zwischen den beiden Positionen schnell austauschen (Vorgang A), und dadurch die Signale stark verbreitert sind. In Deuterochloroform läuft dieser Vorgang wesentlich langsamer ab, so daß im ^{1}H-NMR-Spektrum (*Abbildung 1*) eine deutliche Bande zu erkennen ist.

Vorgang A:

17 J.G.ZIMMERMANN, Dissertation Frankfurt a.M. 1977.

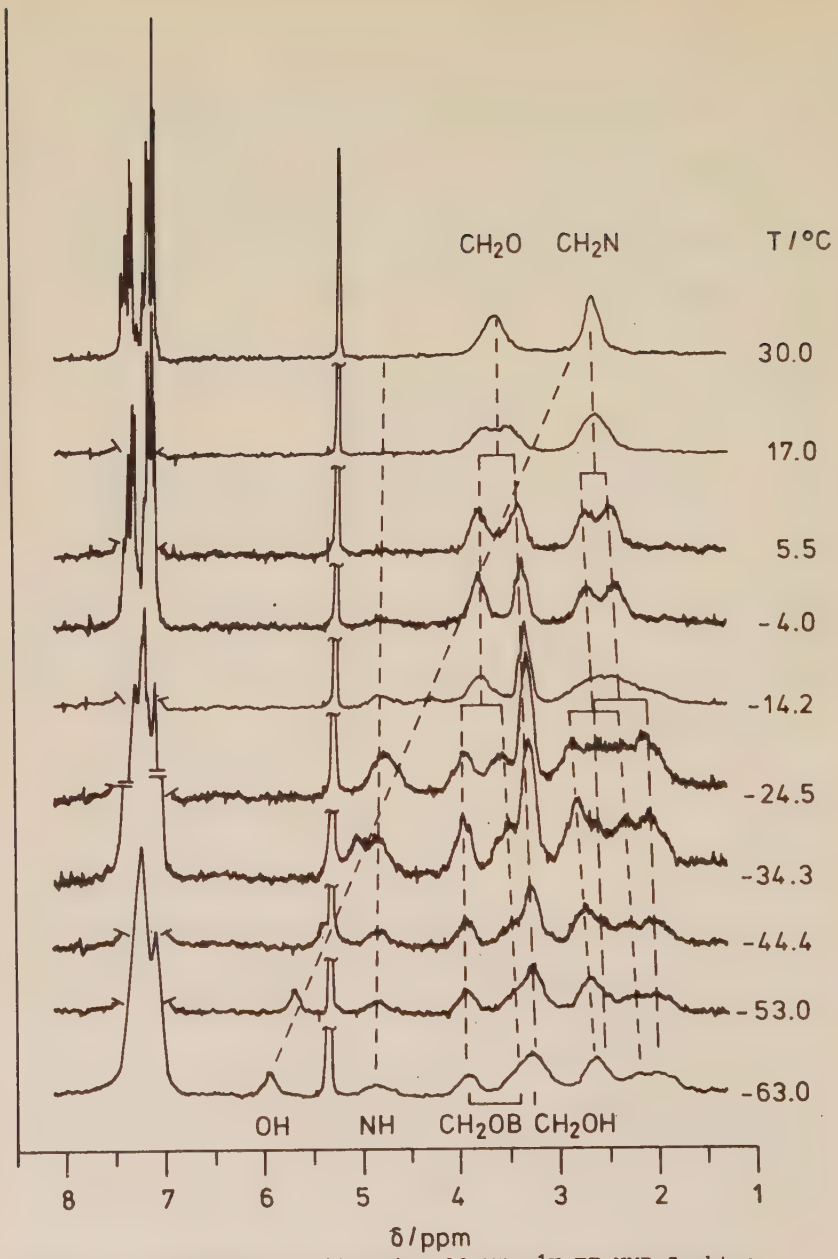


Abbildung 2: Temperaturabhängige 90-MHz-^{1}H-FT-NMR-Spektren von **13** in CD_2Cl_2

Bei tieferen Temperaturen wurden beide Signale getrennt beobachtet, wobei das breite NH-Signal konstante chemische Verschiebung zeigt. Die schmalere OH-Bande verschiebt sich mit steigender Temperatur stark zu hohem Feld, was auf ausgeprägte intermolekulare Wasserstoffbrücken hindeutet.

Der beschriebene Protonenaustausch ist aber nach Betrachtung der temperaturabhängigen Spektren nicht der einzige dynamische Prozeß im Molekül. Die beiden Signale der nichtaromatischen Protonen spalten unterhalb Raumtemperatur in vier Banden gleicher Intensität auf, die unterhalb - 14 °C in andere, größtenteils überlagerte Signale übergehen. Aus den chemischen Verschiebungen und den Intensitätsverhältnissen der Tieftemperaturspektren ist zu ersehen, daß die vier CH_2-N-Protonen, die unterhalb - 14 °C magnetisch nichtäquivalent sind, durch einen Austauschprozeß (Vorgang B), der bei ungefähr - 14 °C ausreichend schnell wird, in zwei Paare äquivalenter Protonen übergehen. Ein weiterer Austausch führt oberhalb Raumtemperatur zur Äquivalenz aller vier CH_2-N-Protonen (Vorgang C). Bei den CH_2-O-Protonen machen sich die gleichen Prozesse bemerkbar. Allerdings bewirkt der Vorgang B hier schon bei ungefähr - 35 °C das Verschmelzen des einen, zu hohem Feld verschobenen, gering aufgespaltenen Signalpaars, während das andere Paar erst bei ungefähr - 14 °C äquivalent wird.

Der Vorgang B ist als Konfigurationsumkehr am "quasi quartären" Stickstoffatom zu deuten, bei der die geminalen nichtaromatischen Protonen im Spektrum äquivalent erscheinen.

Vorgang B:

Beim Vorgang C werden die beiden Ethylengruppen aus Ring und Kette gegeneinander ausgetauscht. Dieser Prozeß ist durch schnelle hydrolytische Spaltung der B-O-Bindung und nachfolgendem erneuten Ringschluß mit dem freien Ethanolrest möglich, wobei die jeweils getrennten CH_2-N- und CH_2-O-Protonensignale verschmelzen.

Vorgang C:

Eine Zuordnung der CH_2-O-Protonen sollte in der Weise möglich sein, daß das bei höherem Feld zur Resonanz kommende Protonenpaar der freien Hydroxyethylgruppe zuzuschreiben ist, da deren freie Beweglichkeit sich in geringeren geminalen und vicinalen Kopplungen und kleinerer Verschiebungsdifferenz zeigen sollte. Die Folge wäre ein schmaleres CH_2-O-Signal, wie es auch zu be-

obachten ist, während das breitere CH_2-O-Signal der Protonen im fixierten Boroxazolidinring eine größere Verschiebungsdifferenz besitzt und andeutungsweise geminale und vicinale Kopplungen erkennen läßt. Die CH_2-N-Banden sind wegen ihrer komplizierten Kopplungsmuster schlecht unterscheidbar.
Die Resonanzbanden gehen beim Abkühlen in verbreiterte Resonanzsignale über, wobei sich offensichtlich die Verlangsamung der Stickstoffinversion bemerkbar macht.

Die ^{13}C-NMR-Spektren von **13** in Deuterotetrachlorethan stützen die aufgrund der ^{1}H-NMR-Spektren gemachten Aussagen.

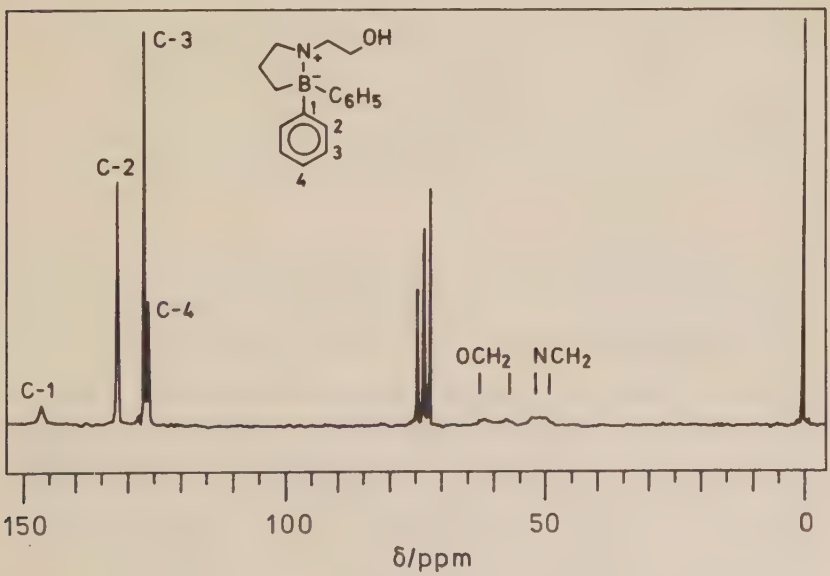


Abbildung 3: 22.63-MHz-{^{1}H}-^{13}C-NMR-Spektrum von **13** in $C_2D_2Cl_4$

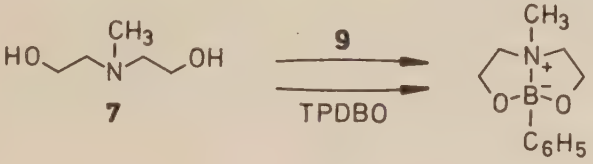
Bei Raumtemperatur treten vier scharfe Signale auf, deren Integrale sich wie 1.2 : 4 : 4 : 2 verhalten und den Kohlenstoffatomen der Phenylringe zuzuordnen sind. Die nichtaromatischen Kohlenstoffatome bilden drei breite Signale mit dem Intensitätsverhältnis 1 : 1 : 2. Das bedeutet, daß der Inversionsprozeß am Stickstoff bei Raumtemperatur ausreichend groß ist, um die Kohlenstoffatome der Phenylringe äquivalent erscheinen zu lassen. Dagegen ist der Ligandenaustausch noch so langsam, daß die CH_2-O-Signale von Boroxazolidinring und Hydroxyethylkette noch getrennt erscheinen und die CH_2-N-Banden wegen der geringeren Verschiebungsdifferenz gerade verschmelzen.
Beim Abkühlen erscheinen die drei Signale der nichtaromatischen Kohlenstoffatome erwartungsgemäß gleich groß, während beim Erhöhen der Temperatur nur noch zwei intensitätsgleiche Banden erhalten werden. Der Ligandenaustausch führt also auch bei den ^{13}C-NMR-Spektren zu den erwarteten Veränderungen der Resonanzen.
Bei Tieftemperaturmessungen macht sich wiederum die Verlangsamung der Stickstoffinversion bemerkbar, so daß die Linien der Phenylkohlenstoffatome in jeweils zwei Signale aufspalten.
Die bei den ^{1}H-NMR-Spektren beobachteten dynamischen Vorgängen konnten auch durch ^{13}C-nmr-spektroskopische Untersuchungen gestützt werden, so daß folgende Prozesse bei Substanz **13** als gesichert angesehen werden können:

Vorgang A: Intra- oder intermolekulare Austausch der Protonen von "Amino-" und Hydroxylgruppe

Vorgang B: Inversion des "quartären" Stickstoffatoms

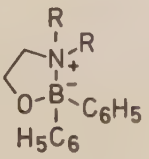
Vorgang C: Intramolekularer Ligandenaustausch, bei dem der Boroxazolidinring geöffnet und ein neuer Ring mit der freien Hydroxyethylgruppe geschlossen wird

In analoger Weise wie 2,2'-Iminodiethanol sollte sich N-Methyl-2,2'-iminodiethanol (**7**) verhalten. Überraschenderweise wurde jedoch mit TPDBO das gleiche Umsetzungsprodukt wie mit Phenylboronsäure erhalten, das Phenylborchelat **11**[5,6].



7 **11**

Der Grund für dieses zum 2,2'-Iminodiethanol unterschiedliche Verhalten könnte einerseits in einer erhöhten Cyclisierungstendenz und andererseits in einer sterischen Hinderung durch die Substituenten des Aminstickstoffs liegen, da in der Literatur festgestellt worden war, daß 2-Dimethylaminoethanol mit Diphenylborinsäure das Boroxazolidin **14** lieferte, wärend 2-Diethylaminoethanol nicht in der erwarteten Weise zu **15** reagierte[5].

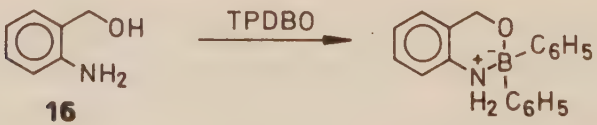


	R
14	CH_3
15	C_2H_5

Eine weitere Möglichkeit der Erklärung könnte im positiven induktiven Effekt der Methylgruppe zu sehen sein, der durch eine stärkere Verschiebung der negativen Ladung zwischen Stickstoff- und Boratom zum Bor die Ablösung eines Phenylrests begünstigen würde. Dadurch käme es zur Bildung der Verbindung **11**, nicht jedoch einer Substanz vom Typ **13**.

Mit N-Phenyl-2,2'-iminodiethanol konnte weder mit Dihydroxyphenylboran noch mit TPDBO ein kristallines Umsetzungsprodukt erhalten werden. Die Ursache dafür sollte in einer zu starken Delokalisation des freien Elektronenpaars des Aminstickstoffs liegen.

Um den Einfluß aromatischer im Vergleich zu aliphatischen Aminogruppen erkennen zu können, wurde 2-Aminobenzylalkohol (**16**) mit TPDBO umgesetzt, wobei das erwartete sechsgliedrige Chelat, 2,2-Diphenyl-2,4-dihydro-1*H*-3-oxa-1-azonia-2-boratonaphthalin (**17**), isoliert werden konnte.



16 **17**

Der Komplex ist instabiler als die vergleichbaren Chelate anderer Aminoalkohole; die weiße Verbindung zersetzt sich relativ schnell unter Braunfärbung. Dieses Verhalten ist eindeutig auf die Wirkung der aromatischen Aminogruppe zurückzuführen, die zu einer Verringerung der Komplexstabilität führt. Ähnliche Beob-

achtungen wurden bei entfernt vergleichbaren Borchelaten mit Substituenten mit negativem induktiven bzw. mesomeren Effekt gemacht[18].

In Verbindung mit einer räumlichen Hinderung des Phenylrests am Stickstoffs ist diese Erscheinung auch für das Ausbleiben der Chelatisierungsreaktionen beim N-Phenyl-2,2'-iminodiethanol verantwortlich.

---

18 W.KLIEGEL und H.BECKER, Chem.Ber. **110**, 2067 (1977).

1.1.2 Aminocarbonsäuren

Über den Einsatz von Aminocarbonsäuren in Cyclisierungsreaktionen mit Dihydroxyphenylboran und Hydroxydiphenylboran wurde bisher nur im Rahmen anderer Chelatisierungsreaktionen am Rand berichtet[19,7]. Systematischere Untersuchungen existieren von SKOOG[20] und TUNG u.Mitarb.[21], die aus Diphenylborinsäure-butylester und Aminosäuren die entsprechenden Borkomplexe erhielten. Nach einer anderen Arbeitsweise von BAUM[22] wurde als Borkomponente Tetraphenylbornatrium eingesetzt, und es wurden ebenfalls die analogen Chelate der Aminosäuren isoliert.

---

19 M.PAILER und W.FENZL, Monatsh.Chem. **92**, 1294 (1961).

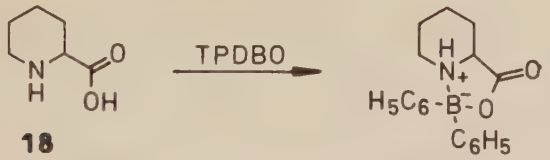
20 I.H.SKOOG, J.Org.Chem. **29**, 492 (1964).

21 SHIH-HUA TUNG, KUO-MIN CHANG, SHIH-LU TAH, CHIA-CHUN LIU und SHIH-LIN CHANG, K'o Hsueh T'ung Pao **17**, 414 (1966)
[C.A. **66**, 37990 m (1967)].

22 G.BAUM, J.Organomet.Chem. **22**, 269 (1970).

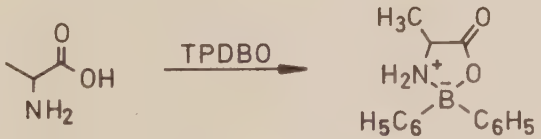
1.1.2.1 Aminocarbonsäure-Diphenylborchelate in Methanol oder Ethanol

In Analogie zu den guten komplexbildenen Eigenschaften von Pyridin-2-carbonsäure (vgl. Substanz **5**) konnte von der entsprechenden alicyclischen Verbindung, der Pipecolinsäure oder Piperidin-2-carbonsäure (**18**), mit TPDBO das stabile Chelat 9,9-Diphenyl-8-oxa-1-azonia-9-boratobicyclo[4.3.0]nonan-7-on (**19**) erhalten werden.



18 **19**

Aus der Gruppe der aliphatischen Aminocarbonsäuren wurden Alanin als "neutrale", Glutaminsäure als "saure" und Lysin, Arginin und Citrullin als "basische" Aminosäuren in die Reaktion eingesetzt. Wie erwartet lieferte Alanin (**20**) den haltbaren Komplex 2,2-Diphenyl-4-methyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**21**).



20 **21**

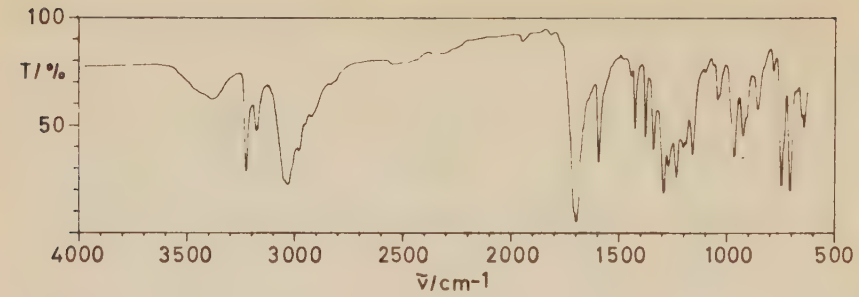


Abbildung 4: IR-Spektrum von **21** in KBr

Das IR-Spektrum von **21** in Kaliumbromid zeigt in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von HOHAUS und UMLAND[7] eine scharfe Carbonylvalenzschwingung bei $\tilde{\nu}$ = 1695 cm^{-1}, die beim Alanin sehr breit und unscharf erscheint. Dieser Hinweis auf Veresterung der Carbonylgruppe und das stark absorbierende System ab $\tilde{\nu}$ = 1200 cm^{-1}, das nach[6] durch B-N- und B-O-Valenzschwingungen sowie C-H-Skelettschwingungen auf die stark polare Bindung zwischen Bor- und Stickstoffatom hindeutet, sind für die diskutierten Borchelate charakteristisch. Daneben ist die Aminogruppe durch Valenzschwingungen bei $\tilde{\nu}$ = 3195 und 3245 und Deformationsschwingung bei $\tilde{\nu}$ = 1590 cm^{-1} zu erkennen. Das unscharf absorbierende System zwischen $\tilde{\nu}$ = 2800 - 3150 cm^{-1} ist den C-H-Valenzschwingungen der alicyclischen und aromatischen Kohlenwasserstoffgruppierungen zuzuordnen, wobei sich die Phenylgruppen durch Deformationsschwingungen zwischen $\tilde{\nu}$ = 600 - 1000 cm^{-1} nochmals deutlich zu erkennen geben.

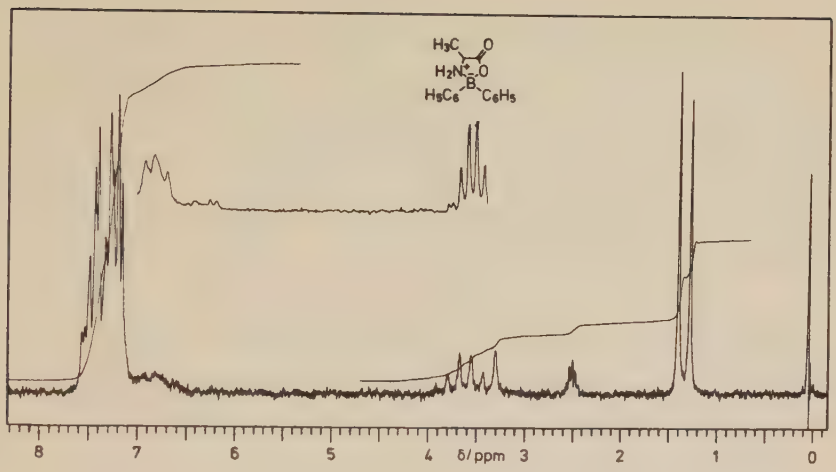


Abbildung 5: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **21** in [D_6]DMSO; oben 90-MHz-^{1}H-FT-NMR-Spektrenausschnitt

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **21** in Deuterodimethylsulfoxid zeigt für die diskutierte Chelatklasse typische Resonanzen. Die Phenylprotonen ergeben zwischen δ = 7.1 - 7.7 ppm ein scharfliniges Multiplett mit der Intensität 11, wobei ein Proton der "Aminogruppe" überlagert wird. Das zweite "Aminoproton" kommt zwischen δ = 6.4 - 7.1 ppm mit der Intensität 1 zur Resonanz und zeigt andeutungsweise grobe Triplettform. Auffällig ist die starke Verschiebung der "Aminoprotonen" zu tiefem Feld und die Nichtäquivalenz, die sich neben der unterschiedlichen chemischen Verschiebung in einer deutlichen geminalen Kopplung zeigt, so daß das nicht verdeckte Proton als grobes Triplett aus einem verschmolzenen Doppeldublett erscheint. Das sechslinige Multiplett

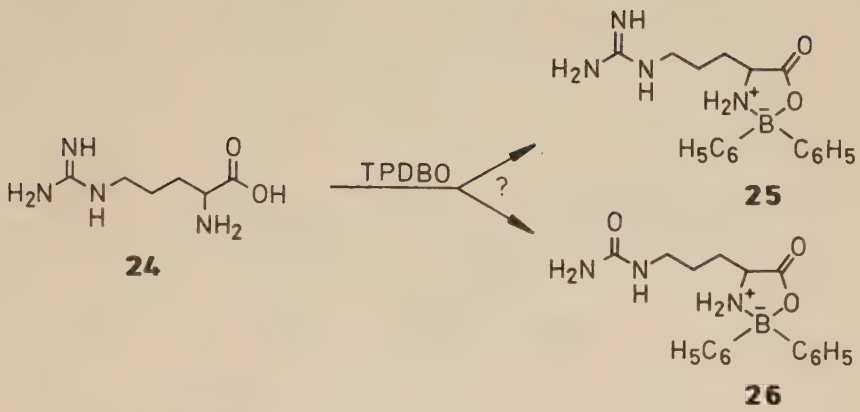
bei δ = 3.4 - 4.0 ppm mit der Intensität 1 ist dem Methinproton zuzuordnen, das den M-Teil des nichtaromatischen $ABMX_3$-Systems bildet, wobei eine Linie vom Wassersignal des Deuterodimethylsulfoxid verdeckt ist. Für die Methylgruppe wird bei δ = 1.2 - 1.5 ppm ein Dublett (J = 7 Hz) mit der Intensität 3 registriert. Ein Austausch mit Deuteriumoxid ist nicht möglich, weil es zur Ausfällung des Komplexes kommt.

Aus der Gruppe der "basischen" Aminosäuren konnte Lysin (**22**) zu **23** komplexiert werden. Es reagiert die schwächer basische Aminogruppe am Kohlenstoffatom C-2, während die Aminofunktion am C-6 keine spürbare Störung im Reaktionsablauf verursacht.

22 **23**

Arginin (**24**) reagierte nicht so eindeutig wie Lysin; es konnte zwar ebenfalls mit TPDBO ein Umsetzungsprodukt erhalten werden, das aber nicht einheitlich war und neben dem erwarteten Borkomplex **25** das durch Zersetzung entstandene Harnstoffderivat **26**

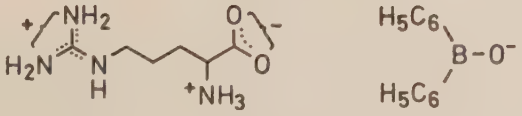
enthalten dürfte.



24 **25** **26**

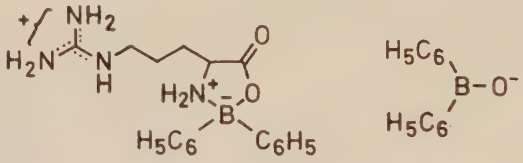
Das Felddesorptions-Massenspektrum zeigt das für **25** errechnete Molekülion, und im ^{1}H-NMR-Spektrum in Deuterodimethylsulfoxid ist wegen der unterschiedlichen chemischen Verschiebung der "Aminoprotonen" im Borheterocyclus die erfolgte Chelatisierung deutlich zu erkennen.

Arginin enthält neben der Aminofunktion am Kohlenstoffatom C-2 den stark basischen Guanidinrest, der aber offensichtlich nicht als Elektronendonator in der Komplexierungsreaktion auftritt; eine Salzbildung, die zum Diphenylborinsäuresalz des Arginins (**27**) führen würde, kann jedoch nicht ausgeschlossen werden.



27

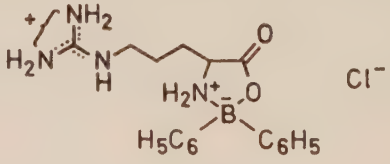
Um diese Möglichkeit zu überprüfen, wurde Arginin mit zwei Äquivalenten TPDBO umgesetzt, und man erhielt ein zur Umsetzung mit einem Äquivalent unterschiedliches Reaktionsprodukt. Dieser Substanz kann mit den oben erwähnten Einschränkungen die Struktur des Diphenylborinsäuresalzes des Argenin-diphenylborchelats (**28**) zugeordnet werden.



28

Diese Struktur wird durch das ^{1}H-NMR-Spektrum in Deuterodimethylsulfoxid gestützt; das Felddesorptions-Massenspektrum zeigt das Molekülion der "Base" **25**.

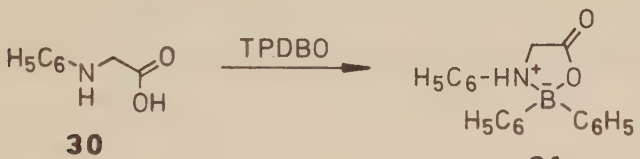
Der Versuch, ausgehend vom Arginin-hydrochlorid (**24** · HCl) mit TPDBO das Hydrochlorid des Arginin-diphenylborchelats (**29**) zu erhalten, führte ebenfalls nicht zu einer einheitlichen Substanz, wie die analytischen Untersuchungen zeigen.



29

Citrullin konnte in den verwendeten Alkoholen wegen der zu geringen Löslichkeit nicht mit TPDBO umgesetzt werden. Die Zuordnung zu den "basischen" Aminosäuren, die in der Literatur häufig vorgenommen wird, ist bei diesem Harnstoffderivat mit geringer Basizität nur bedingt zulässig.

Zur Untersuchung des Einflusses aromatischer Aminogruppen bei den Ringbildungsreaktionen mit Aminocarbonsäuren wurde N-Phenylglycin (**30**) zum Chelat **31** umgesetzt.



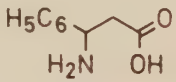
30 **31**

Erwartungsgemäß war der Borkomplex **31** weniger stabil als diejenigen mit nichtaromatischer Aminogruppe, was sich mit den Beobachtungen bei Aminoalkoholen deckt. Die Hydrolyseempfindlichkeit wird im ^{1}H-NMR-Spektrum in Deuterodimethylsulfoxid deutlich, wofür die Protonen der "Amino-" und Methylengruppe jeweils zwei getrennte Signale für die ringgeschlossene und ringoffene Form auftreten. Dieses Phänomen ist bei anderen hydrolyseempfindlichen Borchelaten schon beobachtet und untersucht worden[23,17].

---

23 CHR.MILLER, Dissertation FU Berlin 1975.

Das zum N-Phenylglycin isomere 2-Phenylglycin (**32**) sollte ebenso reagieren, als Diphenylborkomplex jedoch größere Stabilität zeigen; wegen seiner seiner geringen Löslichkeit konnte **32** nicht mit TPDBO in Methanol oder Ethanol umgesetzt werden.



32

Der Einfluß der aromatischen Aminogruppe zeigt sich auch beim sechsgliedrigen Borheterocyclus der Anthranilsäure (**33**), 2,2-Diphenyl-2,4-dihydro-1*H*-3-oxa-1-azonia-2-boratonaphthalin-4-on (**34**).

33 **34**

Das Chelat **34** fällt als weiße Substanz an, färbt sich aber beim Aufbewahren langsam gelb, was offensichtlich auf die geringe Elektronendichte an der aromatischen Aminogruppe zurückzuführen ist.

1.1.2.2 Aminocarbonsäure-Diphenylborchelate in N-Methylformamid

Da sich die mangelnde Löslichkeit einiger Aminocarbonsäuren als

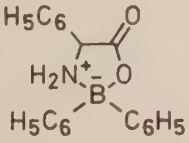
begrenzende Faktor für die Komplexierung mit TPDBO erwies, wurden Versuche unternommen, diese Schwierigkeit zu umgehen. Der Einsatz von Natriumsalzen oder lipophilen Tetramethylammoniumsalzen führte nicht zum Erfolg; ebenso konnte in Phenylschmelzen keine Umsetzung erreicht werden. Erst der Übergang zu Lösungsmitteln hoher Polarität führte zu ausreichender Löslichkeit, und es konnten die entsprechenden Borkomplexe erhalten werden, wobei sich N-Methylformamid als am günstigsten erwies.

Citrullin (**35**) lieferte erwartungsgemäß Substanz **26**, die wegen ihrer Hydrolyseempfindlichkeit nicht völlig rein zu erhalten war. Eine Beeinflussung der Chelatisierungsreaktion durch die Harnstoffgruppierung konnte nicht beobachtet werden.

35 **26**

Glutaminsäure lieferte mit TPDBO ein Umsetzungprodukt, daß jedoch nicht der erwartete Borkomplex war, sondern ein unbekanntes Zersetzungsprodukt mit Borchelatstruktur darstellte.

2-Phenylglycin konnte mit TPDBO zu **36** umgesetzt werden.



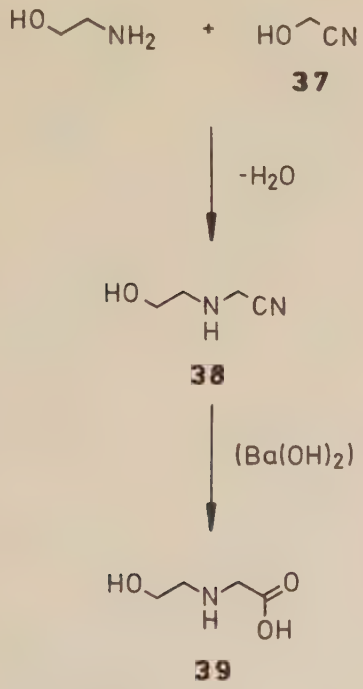
36

36 stellt eine wesentlich stabilere Substanz als **31** dar, was sich auf die durch veränderte Stellung der Phenylgruppe nicht-aromatische Aminogruppe zurückführen läßt.
Cystin ließ sich als einzige der eigesetzten Aminosäure nicht in sein Borchelat überführen. Auch Versuche in flüssigem Ammoniak mit und ohne Zusatz von den verwendeten Alkoholen führte nicht zum Erfolg, obwohl die Komponenten der Reaktion in Lösung gebracht werden konnten.

Es konnte gezeigt werden, daß Aminocarbonsäuren grundsätzlich mit TPDBO direkt zu den betreffenden Diphenylborchelaten umgesetzt werden können, wenn es nicht zu unerwünschten Nebenreaktionen (Arginin, Glutaminsäure) kommt. Wenn die Löslichkeit in Methanol oder Ethanol nicht ausreicht, kann N-Methylformamid als Reaktionsmedium verwendet werden. Aminocarbonsäuren mit basischen funktionellen Gruppen scheinen sich in den verwendeten Alkoholen leichter als neutral oder sauer substituierte umzusetzen. Aromatische Aminogruppen setzen, wie auch schon bei Aminoalkoholen beobachtet, die Stabilität der gebildeten Komplexe herab. Die Borchelate langkettiger Aminocarbonsäuren scheinen hydrolyseempfindlicher zu sein als die kurzkettiger.

1.1.3 N-(2-Hydroxyethyl)glycin

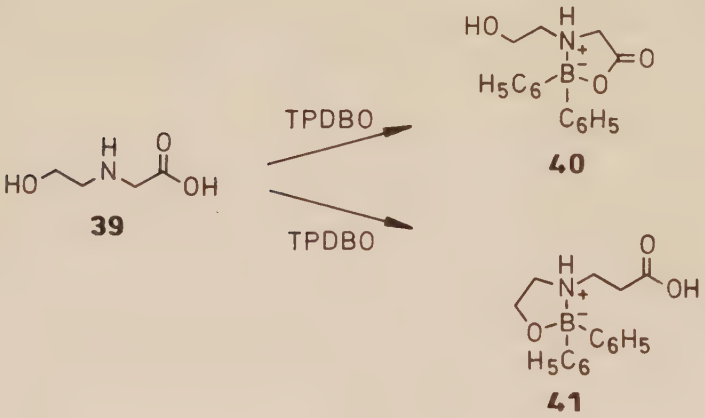
Zur Herstellung wurden 2-Aminoethanol und Hydroxyacetonitril (**37**) nach JONES und WILSON[24] zu N-(2-Hydroxyethyl)aminoacetonitril (**38**) umgesetzt, das mit Bariumhydroxid nach STEWART[25] zu N-(2-Hydroxyethyl)glycin (**39**) verseift wurde.



24 E.H.R.JONES und W.WILSON, J.Chem.Soc. **1949**, 547.

25 F.H.C.STEWART, J.Org.Chem. **27**, 687 (1962).

39 ist als Chelatbildner besonders interessant, da es eine 2-Aminocarbonsäure und gleichzeitig einen 2-Aminoalkohol darstellt. Durch Veresterung der Carboxyl- bzw. der Hydroxylgruppe wäre die Bildung der Diphenylborchelate **40** und **41** oder einer Mischung aus beiden denkbar.

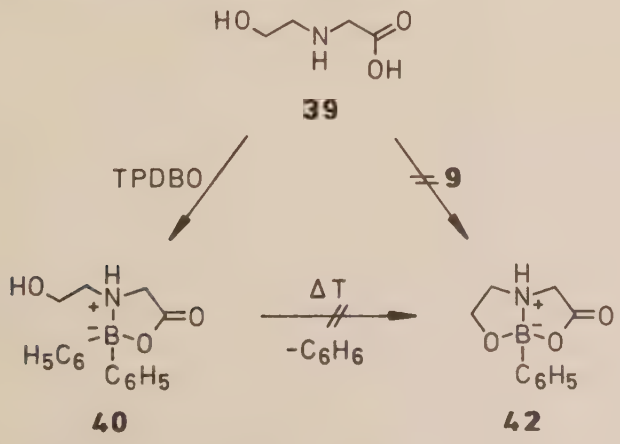


39 **40** **41**

Nach den bisherigen Erfahrungen bei Umsetzungen mit TPDBO sollte das Borchelat **40** erhalten werden, da sich unter milden Versuchsbedingungen Carboxylgruppen wesentlich leichter als Hydroxylgruppen mit Hydroxydiphenylboran verestern lassen.
Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Kondensationsprodukts in Deuterodimethylsulfoxid ist aufgrund der komplizierten Aufspaltungen schlecht zu interpretieren, zeigt jedoch keine Signale im Erwartungsbereich für stark acide Carboxylprotonen. Das mit Deu-

teriumoxid austauschbare Proton am Stickstoff ergibt mit seiner chemischen Verschiebung die übliche Lage für die diskutierten Strukturen; ein weiteres austauschbare Resonanzsignal kann der Hydroxylgruppe zugeordnet werden. Die starke Nichtäquivalenz in der Resonanzbande zweier Protonen deutet auf die Methylengruppe in Nachbarschaft zu Carboxylgruppe in Struktur **40** hin, doch werden Aussagen durch das "quasi asymmetrische" Stickstoffatom erschwert. Außerdem sind dynamische Vorgänge analog denen bei Substanz **13** in Lösung nicht vollständig auszuschließen, auch wenn eine einheitliche Festsubstanz vorliegt. Als weiterer Anhaltspunkt für die Struktur **40** ist die relativ scharfe Carbonylvalenzbande im IR-Spektrum in Kaliumbromid zu werten, die eine veresterung der Carboxylgruppe indiziert. Die genannten Fakten dürften das Vorliegen eines einheitlichen Borkomplexes 3-(2-Hydroxyethyl)-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**40**) sichern.

Der Versuch, durch thermische Eliminierung von Benzol eine **10** analoge Substanz **42** zu erhalten, mißlang.



In Übereinstimmung damit war auch die Synthese eines solchen Chelats mit Phenylboronsäure nicht möglich.

Das Beispiel des N-(2-Hydroxyethyl)glycins zeigt, daß sich bei vergleichbarer räumlicher Anordnung Carbonsäuren leichter als Alkohole mit TPDBO verestern lassen, wobei die Reaktion mit großer Wahrscheinlichkeit selektiv erfolgt. Der Grund dafür, daß weder stufenweise noch in einem Schritt das doppelt veresterte Produkt **42** erhalten werden konnte, dürfte neben den anderen Ringeigenschaften des entstandenen Borheterocyclus im Vergleich zum analogen Boroxazolidin auch in der zu geringen thermischen Stabilität der eingesetzten Aminocarbonsäure liegen.

1.2 THIOANALOGE HYDROXYAMINOVERBINDUNGEN UND DERIVATE

1.2.1 Aminothiole

Der Einsatz von thioanalogen Hydroxyaminoverbindungen in Cyclisierungreaktionen mit Hydroxyboranen ist bisher nur selten in der Literatur erwähnt[19,26]. An anderer Stelle wird berichtet, daß die Frage des Verhaltens von Alkoholen mit Schwefel anstelle von Stickstoff als Elektronendonator überprüft wurde, aber es wurden keine Ergebnisse veröffentlicht[27].

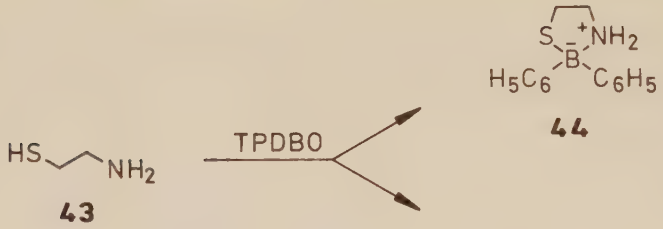
Prinzipiell war zu erwarten, daß sich Aminothiole in gleicher Weise wie Hydroxyaminoverbindungen zu den entsprechenden Borchelaten umsetzen lassen sollten. Als einfachster Aminothioalkohol wurde Cysteamin oder 2-Aminoethanthiol (**43**) mit TPDBO zur Reaktion gebracht, und man erhielt ein festes Reaktionsprodukt, das nur uneinheitlich zu erhalten war und neben den erwarteten Diphenylborchelat **44** als unerwünschtes Nebenprodukt Cystamin

---

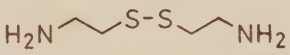
26 E.HOHAUS und F.UMLAND, Naturwissenschaften **56**, 636 (1969).

27 R.NEU, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **294**, 173 (1961).

oder Bis(2-aminoethyl)disulfid (**45**), das dimere Oxidationsprodukt des 2-Aminoethanthiols, enthielt.

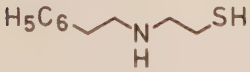


43 **44**

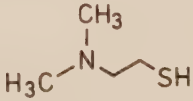


45

45 konnte im Massenspektrum nachgewiesen werden. Eine Reinigung der Substanz war nicht möglich, da sich das Chelat als hydrolyseempfindlich und damit der komplexgebundene Aminothiolanteil als oxidationsempfindlich erwies. N-(2-Phenylethyl)-2-aminoethanthiol (**46**) und 2-Dimethylaminoethanthiol (**47**) konnten wahrscheinlich wegen ihrer voluminösen Substituenten am Aminstickstoff nicht mit TPDBO komplexiert werden.



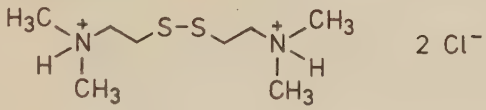
46



47

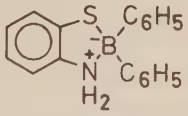
Auch eine direkte Cyclisierung des 2-Dimethylaminoethanthiolhydrochlorids (**47** · HCl) mit Flavognost® (**4**) nach[14] war nicht

möglich; es entstand das Dihydrochlorid des dimeren Oxidationsprodukts von **47** · HCl, Bis(2-dimethylaminoethyl)disulfid-dihydrochlorid (**48**).



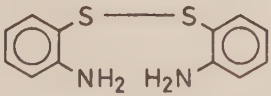
48

Ob eine Verbesserung der Reinheit des Cyclisierungsprodukts mit TPDBO durch Verwendung eines aromatischen Thiols möglich ist, wurde am Beispiel des 2-Aminobenzolthiols (**49**) untersucht. Es fiel auch hier mit dem Borheterocyclus 2,2-Diphenyl-1-thia-2-azonia-2-boratoindan (**50**) das Dimerisationsprodukt des eingesetzten Aminothiols an, Bis(2-aminophenyl)disulfid (**51**), das beim versuchten Umkristallisieren von **50** sogar rein isoliert werden konnte,



50

49



51

Bei der Beurteilung der Stabilität von **50** muß auch der Einfluß der aromatischen Aminogruppe berücksichtigt werden.
Durch Arbeiten unter Stickstoff konnte ebenfalls keine Verbesserung der Reinheit der gebildeten Borkomplexe erreicht werden.
Erst durch Kondensation von Cystein-methyl- bzw. -ethylester (**52** bzw. **53**) mit TPDBO gelang es, die einheitlichen Reaktionsprodukte 2,2-Diphenyl-1-thia-3-azonia-2-boratocyclopentan-4-carbonsäure-methyl- bzw. -ethylester (**54** bzw. **55**) zu erhalten.

52/53 **54/55**

	R
52, 54	CH_3
53, 55	C_2H_5

Auch in diesem Fall mußten die Reaktionsansätze schonend und schnell aufgearbeitet werden, da man sonst verunreinigte Substanzen in schlechten Ausbeuten erhielt.
Die erhaltenen "Borthiazolidine" **54** und **55** zeigen im IR-Spektrum in Kaliumbromid nicht mehr die für die Ausgangsverbindungen typische Valenzschwingung der Thiolgruppe bei $\tilde{\nu} = 2550\ cm^{-1}$.

Da die Verbindung **54** einen Vertreter einer bisher unbekannten Verbindungsklasse darstellt, soll der Versuch einer Diskussion des ^{1}H-NMR-Spektrums gemacht werden, obwohl aufgrund der Hydrolyseempfindlichkeit sichere Aussagen erschwert werden.

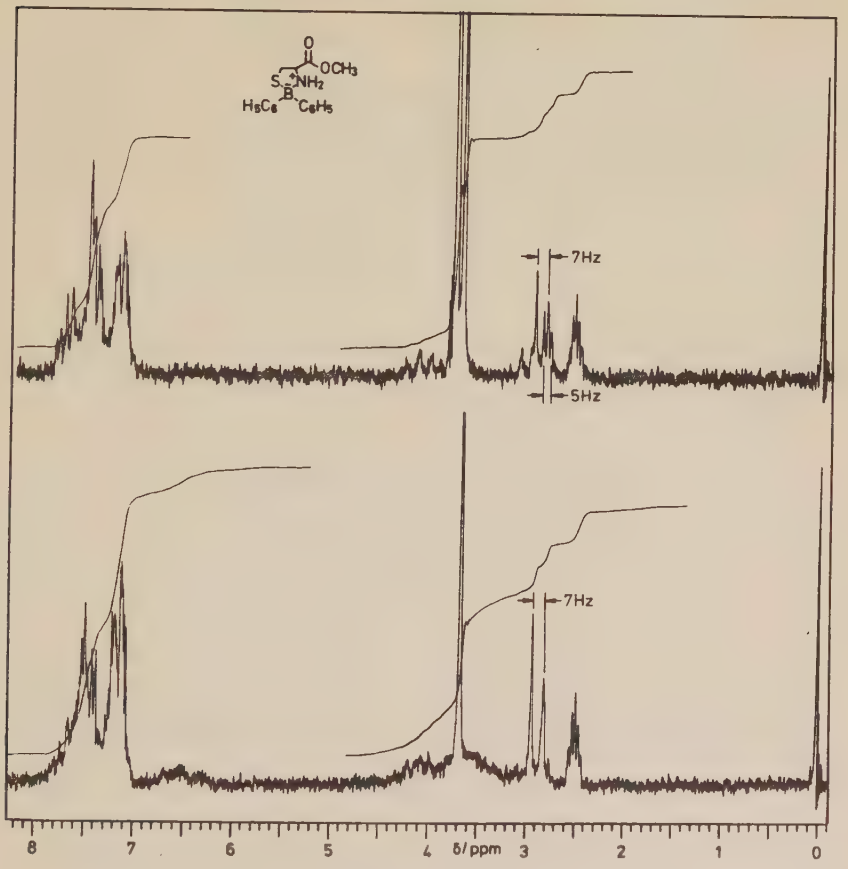


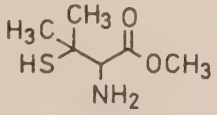
Abbildung 6: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektrum von **54** in [D_6]DMSO; oben nach D_2O-Austausch

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **54** in Deuterodimethylsulfoxid zeigt für die aromatischen Protonen zwischen δ = 7.0 - 7.8 ppm ein stark aufgespaltenes Multiplett der Intensität 11, was auf die Überlagerung eines mit Deuteriumoxid austauschbaren "Aminoprotons" hindeutet. Bei δ = 6.1 - 7.0 ppm kommt das zweite "Aminoproton" als grobes Triplett der Intensität 1 zur Resonanz, das mit dem zu tieferem Feld verschobenen "Aminoproton" und dem Methinproton den ABX-Teil des angenäherten $ABXY_2$-Systems bilden dürfte. Das entsprechend den Spinkopplungen mehr als fünflinige Multiplett bei δ = 3.9 - 4.4 ppm mit der Intensität 1 ist dem Methinproton zuzuordnen. Das Singulett der Methylgruppe mit der Intensität 3 wird bei δ = 3.7 ppm im Wassersignal des Deuterodimethylsulfoxid registriert. Zwischen δ = 2.7 - 3.1 ppm erscheinen die Methylenprotonen als wenig angespaltenes Dublett (J = 7 Hz) der Intensität 2.

Als Hinweise auf geringe hydrolytische Veränderungen des Borthiazolidins können das breite Wassersignal des Lösungsmittels, das auf schnell austauschende Protonen in diesem Bereich chemischer Verschiebungen hindeutet, und die leichte Anspaltung des Dubletts der Methylenprotonen gewertet werden. Nach dem Austausch mit Deuteriumoxid vereinfacht sich das Signal des Methinprotons zu einem vierlinigen Resonanzsignal und stellt wahrscheinlich den X-Teil des verbleibenden XY_2-Systems aus Methinproton und Methylenprotonen dar. Das Dublett der Methylenprotonen, das im unausgetauschten Spektrum nur andeutungsweise angespalten ist, erscheint als Doppeldublett. Durch Hydrolyse

dürfte eine teilweise Öffnung des Chelats an der B-N-Bindung erfolgen, wodurch die Methylengruppe die Signale der geöffneten und der geschlossenen Form zeigt. Das neu entstandene Dublett weist eine Kopplung von J = 5 Hz auf, was mit dem Wert für die Ausgangsverbindung **52** gut übereinstimmt. Die vier Linien des Signals vom Methinproton könnten dann auch folgerichtig als sich teilweise überlagerndes Doppeltriplett gedeutet werden. Neben den diskutierten Formen des Borkomplex **54** ist eine weitere Species nicht auszuschließen, die durch Spaltung der S-B-Bindung entstehen könnte, wodurch die übrigen Resonanzsignale zu erklären wären.
Die Hydrolyseempfindlichkeit der Borchelate **54** und **55** wird auch im ^{1}H-NMR-Spektrum von **54** in Deuterochloroform, in dem für die Methylgruppe ein Doppelsignal registriert wird, und im Spektrum von **55** in Deuterodimethylsulfoxid deutlich, das für den Methylteil der Ethylestergruppierung ein Doppeltriplett zeigt. In beiden Spektren ist das Dublett der Methylengruppe leicht angespalten. Bei den Ausgangsverbindungen **52** und **53** erscheinen diese Resonanzbanden als einfache Signale.

Überraschenderweise konnte von der **52** analogen 2,2-Dimethylverbindung, dem Penicillamin- oder 2,2-Dimethylcystein-methylester (**56**), kein Borkomplex erhalten werden.

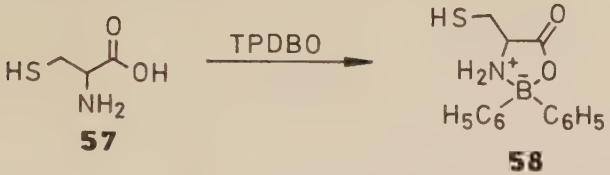


56

Die Bildung von Borthiazolidinen aus sterisch geeigneten Aminothiolen mit TPDBO scheint grundsätzlich analog den Aminoalkoholen möglich zu sein, aber die Stabilität ist so gering, daß in Konkurrenz mit Lösungsmitteln leicht Zersetzung eintritt. Außerdem scheint sich aus dem gleichen Grund der Einfluß sterischer Hinderungen stärker bemerkbar zu machen. Die oxidative Dimerisierung der Thiole stellt als Konkurrenzreaktion einen begrenzenden Faktor in Bezug auf Reinheit und Ausbeute der Reaktionsprodukte dar.

1.2.2 Aminocarbonsäuren mit Thiolgruppe

Im Cystein (**57**) stehen als 2-Aminocarbonsäure und 2-Aminoalkohole bei der Umsetzung mit TPDBO zwei Cyclisierungsmöglichkeiten zur Auswahl. Analog **39** wurde durch Veresterung der Carboxylgruppe das entsprechende Diphenylborchelat **58** erhalten.



57 **58**

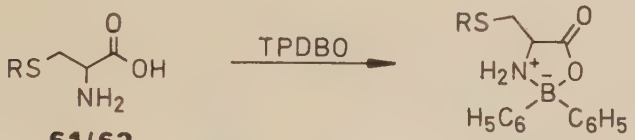
Wie nach den Ergebnissen bei **39** zu erwarten war, zeigt der Verlauf der Reaktion am Cystein, das Carboxylgruppen leichter als Thiolgruppen mit TPDBO zu verestern sind und selektiv reagieren. Im IR-Spektrum von **58** in Kaliumbromid tritt deutlich bei $\tilde{\nu}$ = 2555 cm^{-1} die Valenzschwingung der Thiolgruppe auf, während das ^{1}H-NMR-Spektrum in Deuterodimethylsulfoxid neben den typischen Merkmalen der Aminocarbonsäure-Diphenylborchelate die Resonanz der Thiolgruppe zu erkennen gibt.
Da sich Cystein und sein Borkomplex als thermolabil und oxidationsempfindlich erwiesen, schied die Möglichkeit aus, durch Eliminierung von Benzol aus dem Chelat **58** oder durch Umsetzung von Cystein mit Phenylboronsäure ein bicyclisches Produkt ähnlich **10 - 12** zu erhalten.

Penicillamin oder 2,2-Dimethylcystein (**59**) reagierte erwartungsgemäß zu **60**.

59 **60**

1.2.3 S-Alkylcysteine

Als Vergleichssubstanzen zur Interpretation der ^{1}H-NMR-Spektren der schwefelsubstituierten Borkomplexe und damit auch der Aminocarbonsäure-Diphenylborchelate wurden S-Methyl- und S-Ethylcystein (**61** und **62**) mit TPDBO kondensiert und die entsprechenden Borheterocyclen **63** und **64** erhalten.



61/62 **63/64**

	R
61, 63	CH_3
62, 64	C_2H_5

Die Verbindungen erschienen zu vergleichenden Betrachtungen besonders geeignet, weil sie wegen der alkylierten Thiolgruppe leichter zu handhaben sind, daneben aber die wichtigsten Strukturmerkmale der diskutierten Substanzen enthalten .

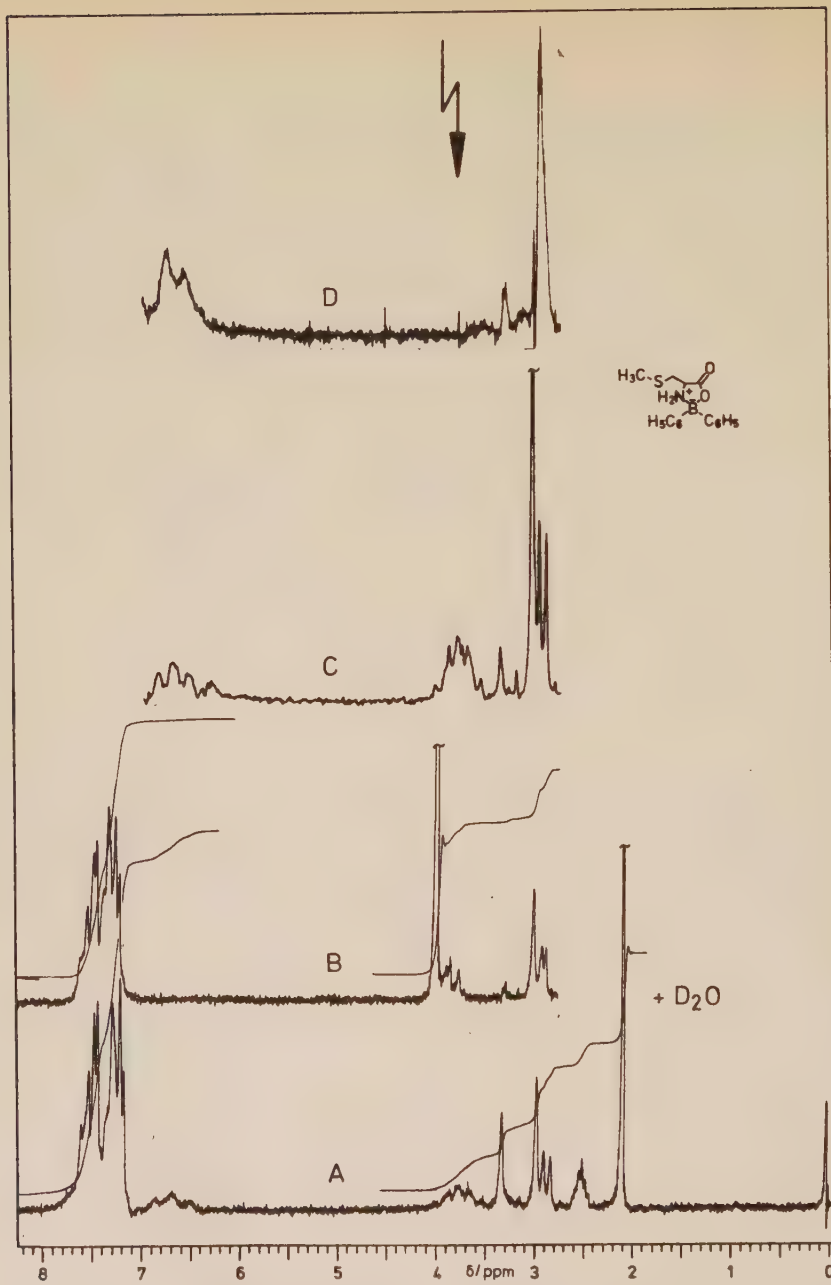


Abbildung 7: 60-MHz-^{1}H-NMR-Spektren (A und B Varian sowie C und D Bruker) von **63** in [D_6]DMSO

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **63** in Deuterodimethylsulfoxid zeigt zwischen δ = 7.1 - 7.9 ppm ein Multiplett der Intensität 11, das den aromatischen Protonen und einem mit Deuteriumoxid austauschbaren "Aminoproton" zuzuordnen ist. Das zweite "Aminoproton" kommt zwischen δ = 6.2 - 7.1 ppm als zum breiten Triplett verschmolzenen Doppeldublett mit der Intensität 1 zur Resonanz. Zwischen δ = 3.6 - 4.0 ppm wird das Methinproton als breites Multiplett der Intensität 1 registriert und stellt den X-Teil des nichtaromatischen $ABXY_2$-Systems dar. Zwischen δ = 2.7 - 3.1 ppm erscheinen die Methylenprotonen als dreiliniges Signal (Y-Teil) mit der Intensität 2. Die Methylgruppe kommt als Singulett bei δ = 2.1 ppm mit der Intensität 3 zur Resonanz. Nach dem Austausch mit Deuteriumoxid vereinfacht sich die Resonanzbande des Methinprotons zu einem zum Teil verdeckten vierlinigen Signal und stellt nur noch den X-Teil des "Methin-Methylenprotonen-XY_2-Systems" dar.

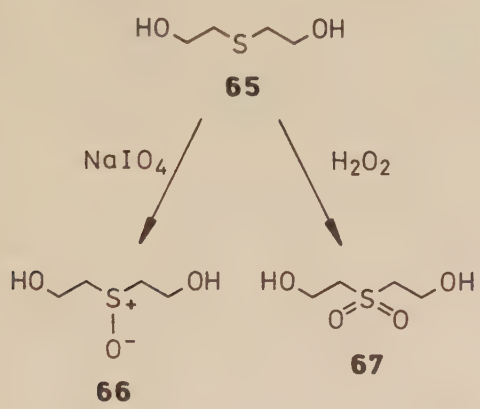
Die Interpretation der diskutierten Spektren ist wegen des komplizierten Kopplungsmusters schwierig, wobei die Breite der Signale die Unterscheidung der Aufspaltungen noch erschwert. Durch Entkopplung nach der "frequency-sweep"-Methode konnte die Zuordnung der einzelnen Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum von **63** gesichert werden. Als Schlüsselproton wurde mit der Resonanzfrequenz des Methinprotons von 218 Hz eingestrahlt, wobei sich in Übereinstimmung mit den Interpretationen das hochfeldverschobene "Aminoproton" zum breiten Dublett (J = - 10 Hz) vereinfacht, da nur noch die geminale Kopplung zur Wirkung kommt. Das Sig-

nal der Methylenprotonen zeigt erwartungsgemäß ein Singulett.

Damit wurden die Interpretationsvorschläge für die ^{1}H-NMR-Spektren der schwefelhaltigen Borchelate und der Aminocarbonsäure-Diphenylborchelate bestätigt, wodurch die formulierte Strukturen gesichert werden konnten.

1.3 2,2'-SULFINYLDIETHANOL und HYDROXYSULFONE

Aus 2,2'-Thiodiethanol (**65**) wurde nach LUTHER[28] durch Oxidation mit Natriumperiodat 2,2'-Sulfinyldiethanol (**66**) hergestellt; mit Wasserstoffperoxid wurde aus **65** nach[29] 2,2'-Sulfonyldiethanol (**67**) erhalten.



Da KLIEGEL[30] festgestellt hatte, daß sich neben Aminoalkoholen auch Aminoxide geeigneter Aminoalkohole mit Hydroxydiphenylboran zu cyclischen Borbetainen umsetzen lassen, sollte man eine analoge Reaktion bei vergleichbaren Sulfoxiden und Sulfonen er-

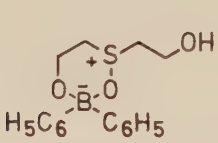
---

28 G.LUTHER, Dissertation Tübingen 1971.

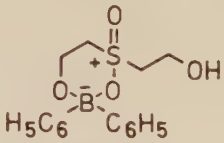
29 A.SCHÖBERL und A.WAGNER in Methoden der organischen Chemie (HOUBEN-WEYL-MÜLLER), 4. Aufl., Bd. IX, S. 247, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

30 W.KLIEGEL, Z.Chem. **9**, 112 (1969).

warten. Die Umsetzung von **66** bzw. **67** mit TPDBO führte jedoch nicht zu den erwarteten Borheterocyclen **68** bzw. **69**.



68

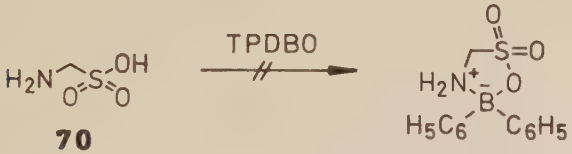


69

Versuche mit alicyclischen Hydroxysulfonen verliefen ebenfalls erfolglos.

1.4 AMINOSULFONSÄUREN

Aminosulfonsäuren sollten sich analog den Aminocarbonsäuren durch Veresterung der Sulfonsäuregruppe mit TPDBO zu fünf- bzw. sechsgliedrigen Borheterocyclen umsetzen lassen. Da die Löslichkeit in den verwendeten Alkoholen nicht ausreichend war, wurde in N-Methylformamid gearbeitet. Aminomethansulfonsäure (**70**) konnte als einfachste Aminosulfonsäure nicht zu den erwarteten Borchelat **71** kondensiert werden.

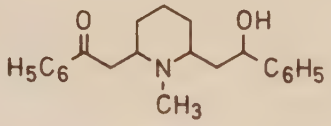


70 **71**

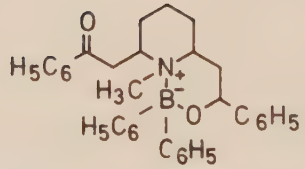
Ebenso gelang es nicht, andere geeignete Aminosulfonsäuren zu den entsprechenden Borkomplexen umzusetzen.

2 VERSUCH DER CYCLISIERUNG VON LOBELIN MIT TETRAPHENYLDIBOROXID

Neben der Abhängigkeit der Komplexierungsreaktion mit Hydroxydiphenylboran von den stereochemischen Gegebenheiten der Chelatbildner[8-12] wird die Umsetzung im Hinblick auf die Struktureigenschaften der Liganden mit nur wenigen Ausnahmen[5,31] als allgemeingültig angesehen. Obwohl theoretisch mit einer glatten Reaktion zu rechnen war, konnte überraschenderweise vom Lobelin (**72**) mit TPDBO kein Borheterocyclus **73** erhalten werden.



72



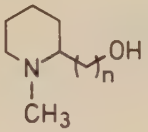
73

---

31 H.J.ROTH, Naturwissenschaften **49**, 449 (1962).

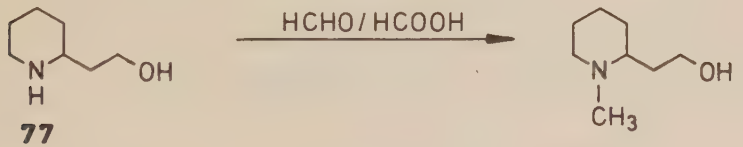
2.1 PIPERIDIN-2-ALKOHOLE

Um die Gründe für das Ausbleiben der Chelatisierung beim Lobelin festzustellen, wurden geeignete Vergleichssubstanzen in die Reaktion mit TPDBO eingesetzt. Vom 1-Methylpiperidin-2-methanol und -ethanol (**74** und **75**) konnten keine Borkomplexe erhalten werden.



	n
74	1
75	2

75 wurde nach[32] durch LEUCKART-WALLACH-Reaktion aus Piperidin-2-ethanol (**77**) hergestellt.



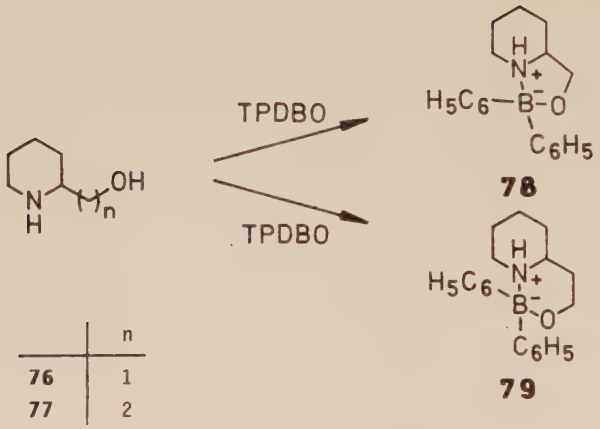
77 **75**

Die entsprechenden nichtmethylierten Substanzen Piperidin-2-methanol und -ethanol (**76** und **77**) ergaben dagegen die erwar-

---

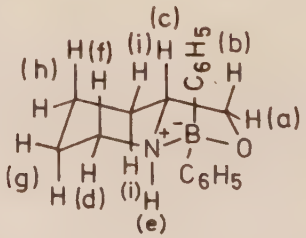
32 E.A.STECK und R.P.BRUNDAGE, J.Am.Chem.Soc. **81**, 6511 (1959).

teten Borkomplexe **78** und **79**.



	n
76	1
77	2

Das ^{1}H-NMR-Spektrum von **78** in Deuterochloroform zeigt zwischen δ = 6.5 - 7.0 ppm für die aromatischen Protonen ein Multiplett der Intensität 10. Unter Annahme der wahrscheinlichsten Konformation eines *trans*-verknüpften kondensierten Systems (vgl. *Abbildung*; gezeichnet nur *R*-Enantiomer) können die Signale der heterocyclischen Protonen zugeordnet werden.



78

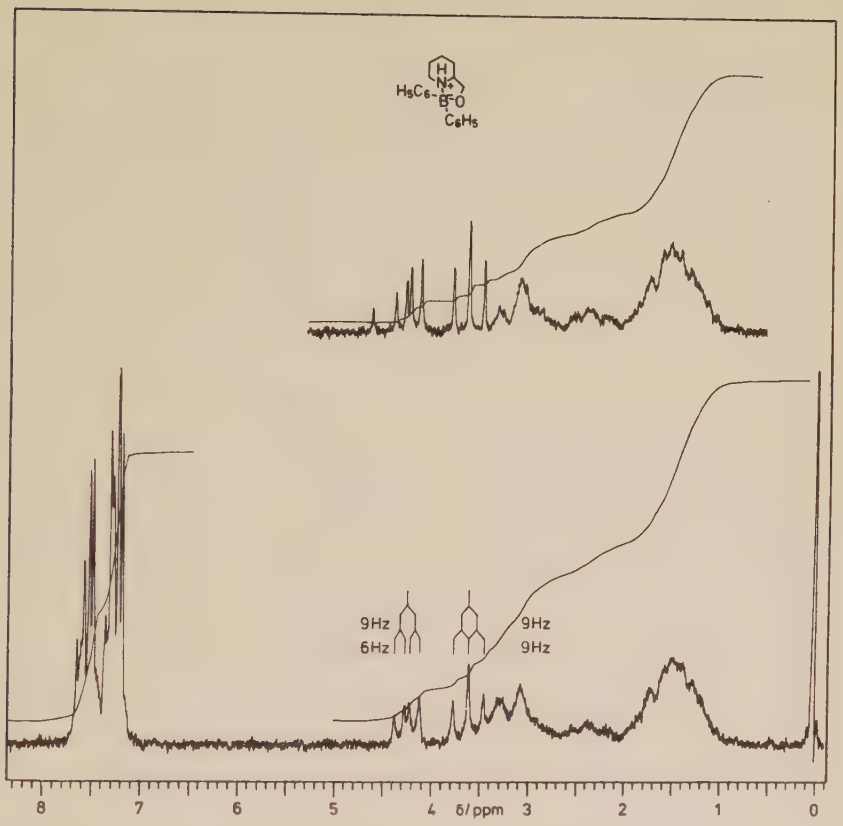


Abbildung 8: 60-MHz-^{1}H-Spektrum von **78** in $CDCl_3$;
oben nach D_2O-Austausch

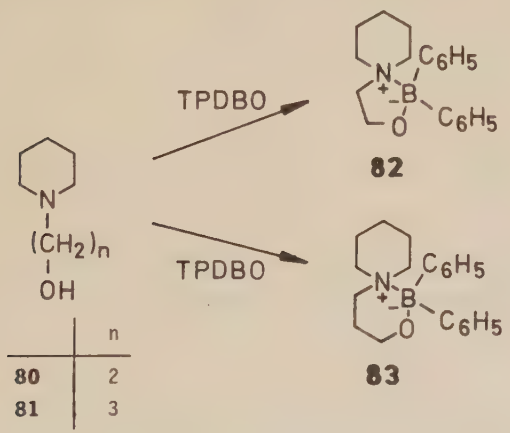
Bei δ = 3.5 - 4.1 ppm und δ = 2.9 - 3.5 ppm kommen die nicht-äquivalenten CH_2-O-Protonen a und b jeweils mit der Intensität 1 zur Resonanz. Entsprechend der räumlichen Stellung dürfte das

zu tieferem Feld verschobene und aus einem Doppeldublett entstandene Quadruplett dem "quasi äquatorialen" Proton a mit der geminalen Kopplung J_{ab} = - 9 Hz und der vicinalen Kopplung J_{ac} = 6 Hz zuzuordnen sein, während das "quasi axiale" zweite CH_2-O-Proton als Triplett mit gleich großer geminaler und vicinaler Kopplung $|J_{ab}| = |J_{bc}|$ = 9 Hz zu höherem Feld verschoben erscheint. Die Resonanzbande zwischen δ = 2.7 - 2.9 ppm ist wahrscheinlich dem Methinproton c, das vereinfacht gesehen als X-Teil mit den CH_2-O-Protonen ein angenähertes ABX-Partialsystem bildet, und dem äquatorialen Proton d (grobe Dublettform) benachbart zum Stickstoff zuzuordnen, wobei diese Signale und das des CH_2-O-Protons b zwischen δ = 2.9 - 3.5 ppm die Bande des mit Deuteriumoxid austauschbaren "Aminoprotons" e überlagern, woraus sich eine Gesamtintensität von 4 ergibt. Als wenig strukturierte Resonanzbande zwischen δ = 2.0 - 2.7 ppm mit der Intensität 1 wird das axiale CH_2-N-Proton f registriert, bei δ = 0.7 - 2.0 ppm kommen mit der Intensität 6 die drei Methylenprotonenpaare g, h und i zur Resonanz. Nach Austausch mit Deuteriumoxid vereinfacht sich der Resonanzbereich zwischen δ = 2.0 - 3.5 ppm geringfügig.

Damit ist klar, daß die Methylgruppe am Piperidinstickstoff die Cyclisierung beim Lobelin verhindert, wenn man den eventuellen Einfluß von Acetophenon- und Phenylgruppe ausklammert.

2.2 PIPERIDIN-1-ALKOHOLE

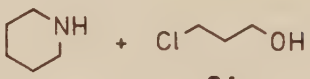
Um sicher zu sein, das bei den untersuchten Piperidinen die Bildung von Borchelaten mit vierfach substituiertem Aminstickstoff nicht grundsätzlich ausscheidet, wurden Piperidin-1-alkohole und Derivate mit TPDBO umgesetzt. 2-Piperidinoethanol bzw. 3-Piperidinopropanol (**80** bzw. **81**) ergaben die Borkomplexe 1,1-Diphenyl-2-oxa-5-azonia-1-boratospiro[4.5]decan bzw. 1,1-Diphenyl-2-oxa-6-azonia-1-boratospiro[5.5]undecan (**82** bzw. **83**).



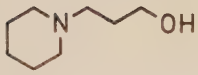
3-Piperidinopropanol wurde in Anlehnung an[33] aus 3-Chlorpro-

33 S.GABRIEL und J.COLMAN, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **40**, 424 (1907).

panol (**84**) und Piperidin gewonnen.



84



81

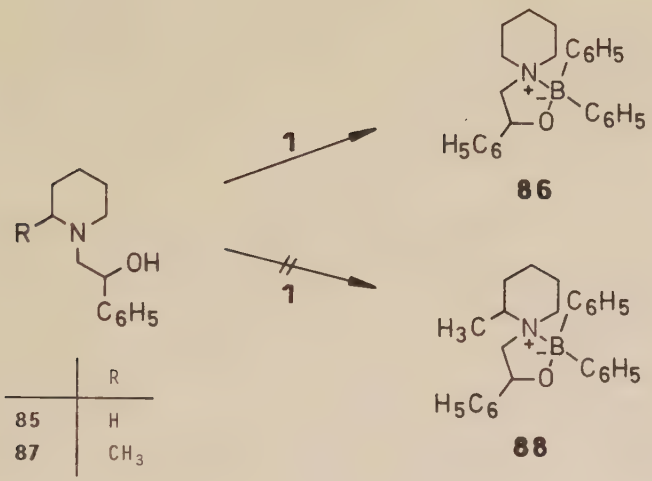
Der Borheterocyclus **83** erwies sich als instabiler als **82**, was nach UMLAND[34] auf den ungünstigeren Bindungswinkel im Sechsring zurückzuführen sein könnte. Der Bindungswinkel des vierbindigen Bors stimmt mit dem des Fünfrings wesentlich besser überein als mit dem des Sechsrings.

Neben den Einschränkungen für Chelatisierungen mit TPDBO, die nach den Beobachtungen am Lobelin erkannt werden konnten, müssen offensichtlich noch andere strukturelle Bedingungen erfüllt sein. So beschreibt ROTH[31], daß aus 1-Phenyl-2-piperidinoethanol (**85**) mit Diphenylborinsäure die entsprechende Borspiroverbindung **86** erhalten wurde, während 2-(2-Methylpiperidino)-

---

34 F.UMLAND, Angew.Chem. **79**, 583 (1967).

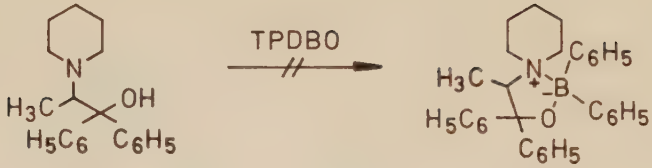
1-phenylethanol (**87**) nicht zum analogen Borchelat **88** umgesetzt werden konnte.



	R
85	H
87	CH_3

In diesem Fall verhindert offensichtlich die Methylgruppe am Piperidinring die Cyclisierung zu **88**. Eine mit **87** vergleichbare Substanz stellt das 1,1-Diphenyl-2-piperidinopropanol (**89**) dar, das als Hydrochlorid bzw. Salicylat unter dem Namen Tusukal® im Handel war. Die Methylgruppe befindet sich in diesem Fall in Nachbarstellung zum Piperidinstickstoff in der Seitenkette. Es gelang auch bei dieser Verbindung nicht, den analogen

Komplex **90** zu erhalten.



89 **90**

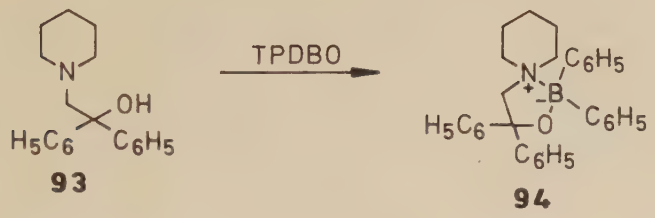
Um auszuschließen, daß die zweite Phenylgruppe für das Ausbleiben der Reaktion verantwortlich ist, wurde 1,1-Diphenyl-2-piperidinoethanol synthetisiert und untersucht. Nach MÖHRLE und ROTH[35] wurde aus 2-Chloracetophenon (**91**) und Piperidin 2-Piperidinoacetophenon (**92**) gewonnen, das durch GRIGNARDierung in das gewünschte 1,1-Diphenyl-2-piperidinoethanol (**93**) überführt wurde.

91 **92**

93

35 H.MÖHRLE und H.J.ROTH, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **296**, 811 (1963).

93 konnte mit TPDBO zum Borchelat **94** umgesetzt werden.



93 **94**

Die Umsetzung beweist, daß die dem Aminstickstoff benachbarte Methylgruppe sowohl im Piperidinring als auch in der Seitenkette die Cyclisierung mit TPDBO bei Piperidin-1-alkoholen verhindert.

Nach den durchgeführten Versuchen sollte es möglich sein, eine Reihe von substituierten Substanzen vom Typ der 3-Piperidinopropanole **95 - 96**, unter denen sich die Basen wichtiger Arzneistoffe befinden (*Tabelle 1*), zu den stabilen Borchelaten **100 - 104** umzusetzen. Überraschenderweise wurden keine Borkomplexe erhalten, sondern man erhielt die eingesetzten Aminoalkohole zurück.

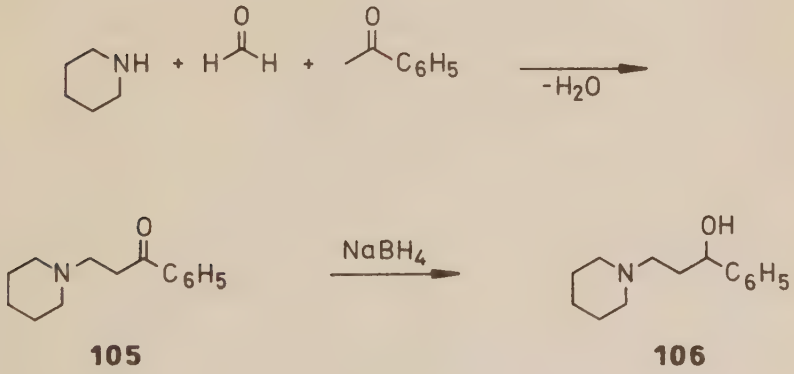
95-99 **100-104**

Tabelle 1

	X	R	Handelsname
95	CH_2		-methansulfonat: Lyseen®
96	CH_2		-hydrochlorid: Artane®
97	CH_2		-hydrochlorid: Akineton® -lactat:
98	CH_2		—
99	O		—

Da das in der Seitenkette unsubstituierte 3-Piperidinopropanol einen Borchelat ergeben hatte, lag nahe, daß die voluminösen

Gruppen am alkoholischen Kohlenstoffatom für das Ausbleiben der Komplexierung verantwortlich sind. Um zu klären, ab nicht schon ein räumlich großer Substituent die Cyclisierung verhindern könnte, wurde der **95** entsprechende Aminoalkohol mit einer Phenylgruppe hergestellt, 1-Phenyl-3-piperidinopropanol. Die Synthese erfolgte nach MANNICH und LAMMERING[36] aus Piperidin (als Hydrochlorid), Formaldehyd (als Paraformaldehyd) und Acetophenon, anschließender Reduktion des entstandenen 3-Piperidinopropiophenons (**105**) (als Hydrochlorid) mit Natriumborhydrid nach[37] und Freisetzung der Base zu 1-Phenyl-3-piperidinopropanol (**106**).



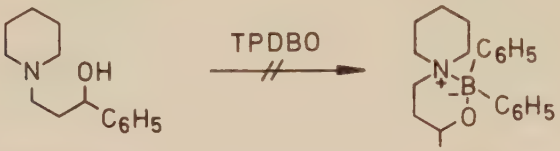
105 **106**

---

36 C.MANNICH und D.LAMMERING, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **55**, 3510 (1922).

37 S.MAYER, Dissertation Tübingen 1968.

Der hergestellte Aminoalkohol **106** konnte mit TPDBO nicht zum entsprechenden Borchelat **107** umgesetzt werden.



106 **107**

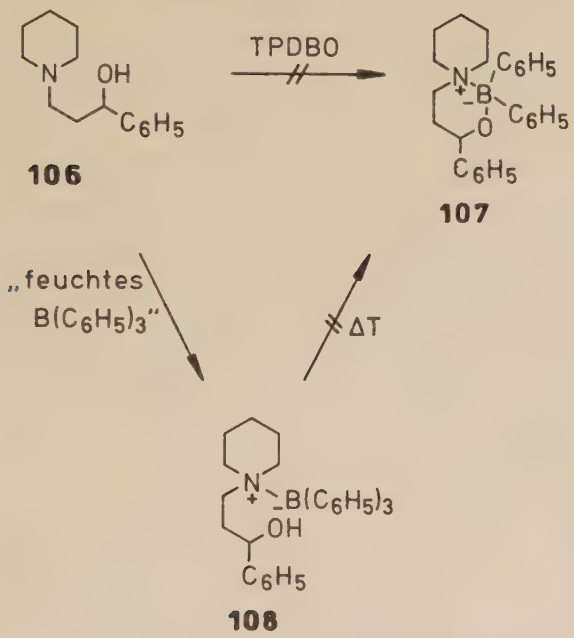
Nach ROTH u.Mitarb.[38] soll **107** aus dem Aminoalkohol **106** mit "feuchtem Triphenylbor", einem uneinheitlichen Hydrolysat aus Tetraphenylbornatrium, zugänglich sein. Als Zwischenprodukt **108** wird ein Triphenylboraddukt von **106** postuliert, das unter intramolekularer Alkoholyse und Ringschluß in das entsprechenden Boroxazinderivat **107** übergehen soll.

Beim Nacharbeiten der Vorschrift wurde nur das Triphenylboraddukt **108** erhalten, das auch durch Kochen in Ethanol nicht in **107** überführt werden konnte. Die Struktur **108** wird durch das ^{1}H-NMR-Spektrum in Deuterodimethylsulfoxid gesichert, das drei Phenylgruppen und eine mit Deuteriumoxid austauschbare Hydroxylgruppe zeigt; das Massenspektrum enthält die Molekülionen von Triphenylbor und vom Aminoalkohol **106**, und die Elementar-

---

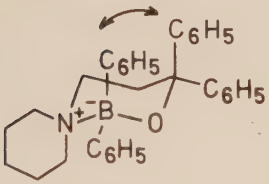
38 H.J.ROTH, R.BRANDES und CH.SCHWENKE, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **297**, 766 (1964).

analyse ergibt die berechneten Werte.



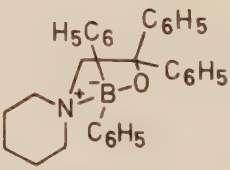
Es konnte gezeigt werden, daß die Aminoalkohole **95 - 99** und **106** nicht die erwarteten Borkomplexe liefern, während die analogen fünfgliedrigen Borchelate erhalten werden konnten. Folglich sollte die Ursache für dieses unterschiedliche Verhalten nur in den unterschiedlichen Ringeigenschaften der Boroxazin- und Boroxazolidinderivate zu suchen sein. Der ungünstigere Bindungwinkel bei sechsgliedrigen Borheterocyclen[34] ist bereits erwähnt worden. Beim Betrachten der DREIDING-Modelle von den

diskutierten Molekülen konnte am Beispiel von **100** erkannt werden, das bei den sechsgliedrigen Borchelaten eine Wechselwirkung zwischen den voluminösen Phenylgruppen am alkoholischen Kohlenstoffatom und denen am Boratom bzw. eine räumliche Hinderung zwischen Phenylgruppen und Piperidinring auftritt, zu der es bei dem Borfünfringen am Beispiel von **94** nicht kommt. Die räumlichen Formeln zeigen für **100** die Konformation der Sesselform **A** und die eventuell zu diskutierende Wannenform **B** des Tetrahydroboroxazinrings.

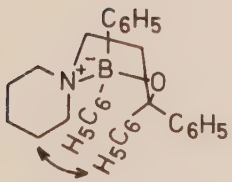


A

100



94



B

Die stark unterschiedliche Beeinflussung der Substituenten in den Sechs- und Fünfringspiroderivaten ergibt sich aus der verschiedenen Ringgeometrie. Bei dem Boroxazinanteil liegt entweder eine starke 1,3-Wechselwirkung in der Sesselform oder eine "bowsprit-flagpole-interaction" zwischen einem Phenylrest und dem spiroverknüpften Piperidinrest vor, wogegen beim Boroxazolidinring ein fast planares Ringsystem vorliegt, bei dem die Entfernung sich möglicherweise behindernder Substituenten deutlich vergrößert ist. Bei Verbindung **107** existiert zwar eine Möglichkeit der Verknüpfung im Modell, aber offensichtlich kann diese günstige räumliche Anordnung im Verlauf der Reaktion nicht fixiert und damit kein Borchelat ausgebildet werden.

3 KONFIGURATIONSBESTIMMUNG DER ISOMEREN PERHYDROCHINOLIZIN-1-OLE MITTELS DIPHENYLBORKOMPLEXEN

Bei der Aufklärung der Perhydrochinolizin-1-ol-Partialstruktur der Sabadilla-Alkamine hatten Quecksilber(II)-EDTA-Dehydrierungen nicht zu sicheren Aussagen geführt[39], da beim Ablauf der Reaktion Konformationsänderungen nicht auszuschließen sind und damit Rückschlüsse auf die ursprünglichen stereochemischen Verhältnisse nicht zulässig waren[40].

MÖHRLE und CLAUSS[13,14] konnten zeigen, daß die Sabadilla-Alkamine mit Hydroxydiphenylboran bzw. TPDBO im Widerspruch zu den Untersuchungen von ROTH[10] nur einfache Salze der Diphenylborinsäure bilden, die zur Konfigurationsbestimmung unbrauchbar waren.

Durch Herstellung der Aminoxide aus den Sabadilla-Alkaminen und anschließende Umsetzung mit den verwendeten Borreagenzien analog[30] gelang es, cyclische Borbetaine zu erhalten und damit das Vorliegen einer *trans*-Perhydrochinolizin-Struktur nachzuweisen[13,14]. Die Ergebnisse von Röntgenstrukturanalysen[41] und ^{1}H-NMR-Messungen[42] wurden damit bestätigt.

---

39 H.MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **297**, 474 (1964).

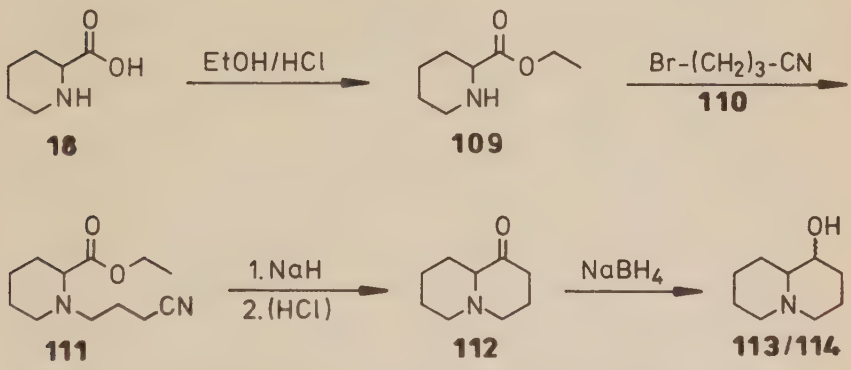
40 H.MÖHRLE und H.-H.SCHELTDORF, Tetrahedron **25**, 2281 (1969).

41 W.T.EELES, Tetrahedron Lett. **1960** (7), 24.

42 S.ITO, J.B.STROTHERS und S.M.KUPCHAN, Tetrahedron **20**, 913 (1964).

Da sich Hydroxydiphenylboran bzw. TPDBO bei den Aminoxiden der Sabadilla-Alkamine als stereospezifisches Komplexierungsreagenz erwiesen hatte, sollten entsprechende Konfigurations- und Konformationsbestimmungen auch bei den isomeren Perhydrochinolizin-1-olen möglich sein, die Modellsubstanzen für die Sabadilla-Alkamine darstellen.

Die Herstellung der isomeren Aminoalkohole erfolgte nach[43-46].



Als Ausgangsverbindung wurde Piperidin-2-carbonsäure (**18**) unter Katalyse von Chlorwasserstoffgas in Anlehnung an[45] nach[43,44] in den Piperidin-2-carbonsäure-ethylester (**109**) überführt. Nach[46] wurde mit 4-Brombutyronitril (**110**) zum 1-(3-Cyanopro-

---

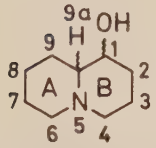
43 CHR.KARL, Dissertation Tübingen 1968.

44 H.MÖHRLE, CHR.KARL und U.SCHEIDEGGER, Tetrahedron **24**, 6813 (1968).

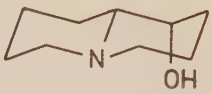
45 R.WILLSTÄTTER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **29**, 389 (1896).

46 S.F.MASON, K.SCHOFIELD und R.J.WELLS, J.Chem.Soc. C **1967**, 626.

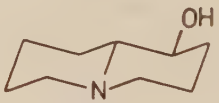
pyl)piperidin-2-carbonsäure-ethylester (**111**) umgesetzt, der mit Natriumhydrid und anschließende Verseifung mit Salzsäure zum Perhydrochinolizin-1-on (**112**) cyclisiert wurde. Mit Natriumborhydrid wurde nach[43,44] zu den isomeren Perhydrochinolizin-1-olen **113** und **114** reduziert.



113/114



113



114

Man erhielt die Aminoalkohole in zwei Racematen mit den Konfigurationen 1 *R* : 9a *R* und 1 *S* : 9a *S* sowie 1 *R* : 9a *S* und 1 *S* : 9a *R*. Für die geplanten Untersuchungen war die Stellung der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom C-1 von ausschlaggebender Bedeutung, und es wurden die Racemate mit axialer und äquatorialer Hydroxylgruppe **113** und **114** säulenchromatographisch nach OLBRICH[47] getrennt. Die Ringe A und B liegen in Perhydrochinolizin-1-olen[43,48,49,44] *trans*-verknüpft in Allsesselform vor; die Raumformeln der Aminoalkohole und die der abgeleiteten *trans*-verknüpften Verbindungen zeigen die 9a *R*-Enantiomere, so daß das Kohlenstoffatom C-1 mit axialer Hydroxylgruppe bei **113** 1 *R*-, das mit äquatorialer Hydroxylgruppe bei **114** 1 *S*-

---

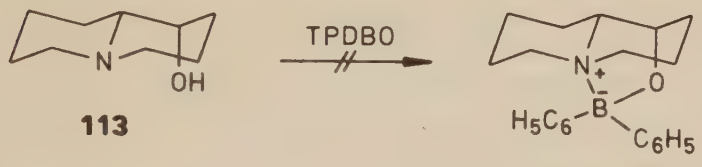
47 F.OLBRICH, Dissertation Braunschweig 1964.

48 H.MÖHRLE und CHR.KARL, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **301**, 530 (1968).

49 H.MÖHRLE und CHR.KARL, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **301**, 728 (1968).

Konfiguration besitzt.

In Ergänzung der Arbeiten von KARL[50] sowie von MÖHRLE und CLAUSS[13,14], die beim Umsetzen von Perhydrochinolizin-1-olen mit Diphenylborinsäure keine Boroxazolidine erhalten hatten, wurden **113** und **114** mit TPDBO umgesetzt, wobei ebenfalls kein Borkomplex **115** erhalten werden konnte, der sich theoretisch aus **113** hätte bilden können.



113 **115**

Damit erscheint die von OLBRICH[47] formulierte Struktur eines Boroxazolidins **115** als unwahrscheinlich.

Da sich die Perhydrochinolizine-1-ole analog den Sabadilla-Alkaminen verhielten, wurden die Aminoalkohole **113** und **114** mit wäßriger Wasserstoffperoxidlösung umgesetzt[51], um die entsprechenden Aminoxide zu erhalten. Aus **113** wurde das Aminoxid **116** erhalten, während **114** überraschenderweise zwei Aminoxide **117** und **118** lieferte. Die Erklärung des Verhaltens von **114** sollte in einer teilweisen Änderung der Konformation der Perhydrochinolizin-Struktur zu suchen sein.

---

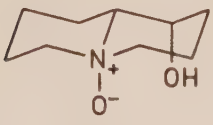
50 CHR.KARL, unveröffentlichte Versuche im Rahmen der Dissertation Tübingen 1968.

51 H.FREYTAG in Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl-Müller), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 192, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

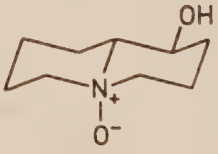
Die Aminoxide **117** und **118** konnten säulenchromatographisch getrennt werden. Alle erhaltenen Aminoxide zeigen im Massenspektrum das errechnete Molekülion; die Elementaranalyse von **116** befriedigte, während die Verbrennungen von **117** und **118** nur bei Annahme von einem Mol Kristallwasser zufriedenstellende Resultate lieferte. Es wurden Hydrochloride hergestellt, deren Analysen nunmehr gut mit den theoretischen Berechnungen übereinstimmten.

Um sicher zu gehen, daß es bei der Oxidation der Aminoalkohole nicht zu unerwünschten Nebenreaktionen gekommen war, wurden die Aminoxide mit Triphenylphosphin in Eisessig wieder reduziert[52]. Dünnschichtchromatographisch konnten anschließend nur die Ausgangsverbindungen **113** und **114** nachgewiesen werden.

Die erwarteten Strukturen der 1-Hydroxyperhydrochinolizin-5-oxide können unter Beibehaltung der *trans*-Verknüpfung wie folgt zugeordnet werden:



116



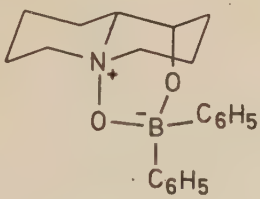
117

Zur Aufklärung der Konformation wurden alle Aminoxide mit TPDBO umgesetzt, wobei mit **116** und **118** die Borbetaine **119** bzw. **120**

---

52 L.HORNER und H.HOFFMANN, Angew.Chem. **68**, 473 (1956).

erhalten wurden. Um das Vorliegen von Salzen der Diphenylborinsäure auszuschließen, wurde in basischem Fließmittel chromatographiert. Die Borbetaine wurden im Gegensatz zu den Hydrochloriden nicht zerlegt. Für das Borchelat **119** kann damit folgende Struktur formuliert werden:



119

Da die für **117** angegebene Struktur kein Borkomplex liefern kann, muß es bei der Oxidation von **114** zum Teil zu einer Veränderung der stereochemischen Verhältnisse kommen, die dann zur Struktur **118** führt.

Zu weiteren Aufschlüssen über die Konfiguration bzw. Konformation von **118** wurden IR-Spektren in stark verdünnter Lösung aufgenommen, um zwischen intermolekularen Wasserstoffbrücken und freien Hydroxylgruppen unterscheiden zu können. Nach[7] war zu erwarten, das die Aminoxide, die Wasserstoffbrücken ausbilden, auch in der Lage sind, cyclische Borbetaine zu bilden, da für beide Bindungsmöglichkeiten eine ausreichende Nähe zwischen Hydroxylgruppe und Aminoxidsauerstoff gegeben sein muß.

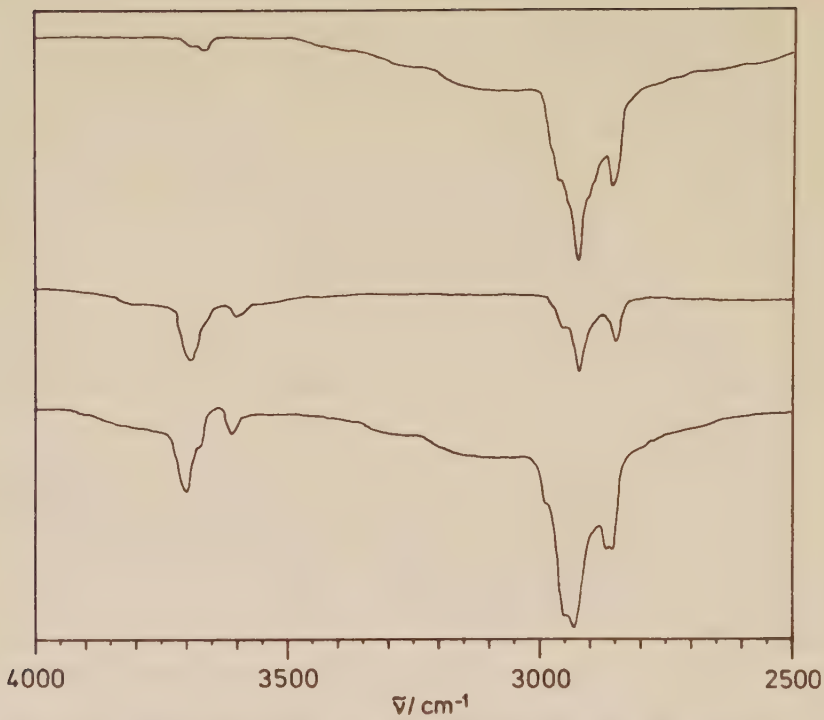


Abbildung 9: Ausschnitte aus den IR-Spektren von **116** (oben), **117** (Mitte) und **118** (unten) in CCl_4 (~ 10^{-3} M)

Neben C-H-Valenzschwingungen gesättigter Kohlenstoffverbindungen zeigt **116** erwartungsgemäß zwischen $\tilde{\nu}$ = 2400 - 3500 cm^{-1} Valenzschwingungen von Hydroxylgruppen mit Wasserstoffbrückenbindung, während **117** bei $\tilde{\nu}$ = 3695 cm^{-1} die Absorptionsbande freier OH-Gruppen zu erkennen gibt. Das Aminoxid **118** enthält Wasserstoffbrücken und freie Hydroxylgruppen. Damit lag der

Verdacht nahe, daß ein Konformerengemisch des Stereoisomers **118** vorliegt.

Die ^{1}H-NMR-Spektren der Aminoxide und ihrer Hydrochloride stützen diese Aussage. Die chemische Verschiebung des Hydroxylprotons läßt Rückschlüsse auf das Vorliegen von intramolekularen Wasserstoffbrücken zu (*Tabelle 2*).

Tabelle 2: Chemische Verschiebung des Hydroxylprotons (δ/ppm) in den 90-MHz-^{1}H-FT-NMR-Spektren von **116 - 118** und den Hydrochloriden in [D_6]DMSO (Die angegebenen Werte verstehen sich als Signalschwerpunkte.)

	-OH		-OH
116	8.8	**116** · HCl	8.0
117	5.0	**117** · HCl	5.4
118	9.2, 4.8	**118** · HCl	8.0, 5.0 - 6.0

Die Resonanzsignale bei niedrigem Feld dürften intramolekularen Wasserstoffbrücken, die bei hohem Feld freie Hydroxylgruppen anzeigen, so daß bei **118** die Existenz beider Formen bestätigt wird. Eine Verknüpfungsänderung der Ringe A und B durch die Protonierung ist nach[44] ausgeschlossen.

Das zur Hydroxylgruppe geminale Proton besitzt im ^{1}H-NMR-Spektrum in Deuterochloroform/Deuterodimethylsulfoxid beim Aminoxid **116** eine wesentlich geringere Bandenbreite von 10 Hz als bei **117**,

für das ein 30 Hz breites Signal registriert wird.

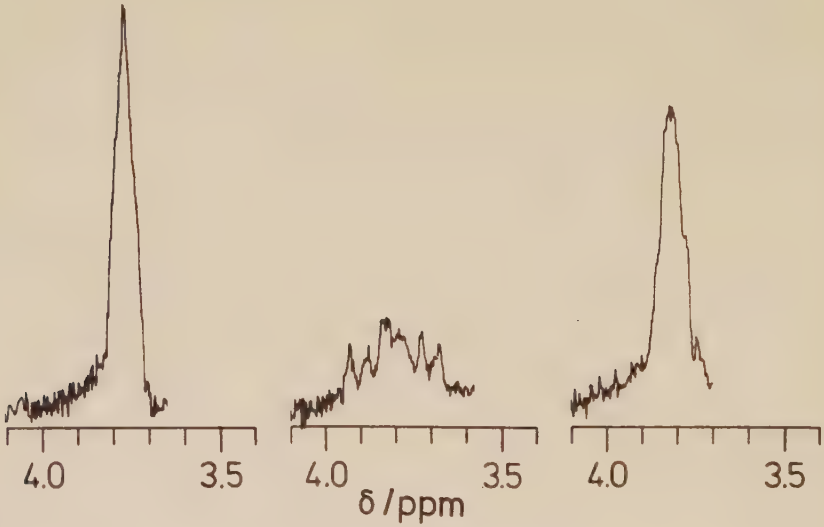
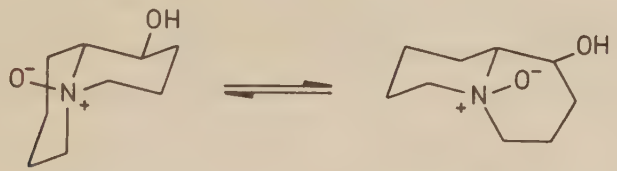


Abbildung 10: Ausschnitte aus den 100-MHz-^{1}H-NMR-Spektren von **116** (links), **117** (Mitte) und **118** (rechts) in $CDCl_3/[D_6]DMSO$ 2 + 1

Nach[44] zeigen diese Werte, gemessen in einem Fünftel der Gesamtsignalhöhe, bei **116** eine axiale und bei **117** eine äquatoriale Hydroxylgruppe an. Die Breite des entsprechenden Protonensignals bei **118** liegt mit 12 Hz zwischen diesen Richtwerten, wobei aufgrund der Signalform zum größten Teil mit einer axialen Hydroxylgruppe gerechnet werden muß. Die chemischen Verschiebungen sind ungefähr gleich groß.

Die Erklärung für die Ergebnisse der IR- und ^{1}H-NMR-Spektren

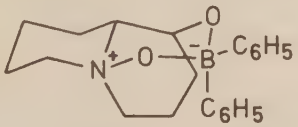
kann nur darin liegen, daß bei der Oxidation des Aminoalkohols **114** die *trans*-Verknüpfung der Ringe zum Teil in eine *cis*-Verknüpfung übergegangen ist. Für das *cis*-verknüpfte von **118** gibt es wiederum zwei begünstigte Möglichkeiten der Konformation; die Raumformeln der Konformere des Aminoxids und der abgeleiteten *cis*-verknüpften Verbindungen zeigen die 1 *S* : 9a *R*-Enantiomere in Allsesselform.



A **B**

118

Nach den spektroskopischen Ergebnissen dürfte in den verwendeten Lösungsmitteln zu ungefähr 90 % die Form **B** mit axialer Hydroxylgruppe vorliegen, die dann verständlicherweise auch in der Lage ist, ein Borchelat **120** zu bilden.



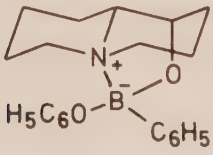
120

Die ^{1}H-NMR-Spektren von **119** und **120** in Deuterodimethylsulfoxid zeigen mit der Bandenbreite für das geminale Proton zur veresterten Hydroxylgruppe von jeweils 10 Hz axiale Stellung an.

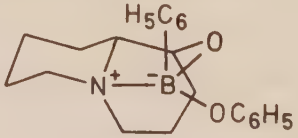
Im Spektrum von **119** wird entsprechend den formulierten Strukturen eine größere Ähnlichkeit der "Perhydrochinolizin-Protonen" beobachtet als bei dem von **120**.

Die bei der Bildung der Aminoxide beobachteten stereochemischen Verhältnisse sollten mit denen bei der Darstellung der Methoiodide vergleichbar sein, da auch in diesem Fall das freie Elektronenpaar des Stickstoffs durch Substitution von einem relativ voluminösen Reaktionspartner gebunden wird. Nun war aber bei den Methoiodiden der Perhydrochinolizin-1-ol beim axialen *trans*-Perhydrochinolizin-1-ol (**113**) eine Änderung der Ringverknüpfung und damit die Bildung einer *cis*-Perhydrochinolizinium-Struktur beobachtet worden[43,44]. Folglich sind die Ergebnisse der Aminoxidation und der Methoiodierung der Perhydrochinolizin-1-ole völlig unterschiedlich.

Nach KLIEGEL[53] sollen Verbindungen vom Typ **119** und **120** durch thermolytische Umlagerung und Ringverengung in Borheterocyclen mit Phenyl- und Phenoxysubstitution am Boratom übergehen. Eine solche Umlagerung der Borbetaine zu **121** und **122** konnte nicht erreicht werden, was nach den vergeblichen Cyclisierungsversuchen der Perhydrochinolizin-1-ole auch zu erwarten war.



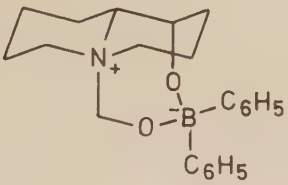
121



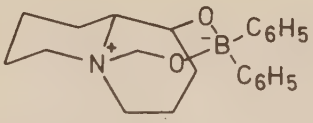
122

53 W.KLIEGEL, Justus Liebigs Ann.Chem. **763**, 61 (1972).

Eine weitere Möglichkeit der Komplexierung mit Hydroxydiphenylboran wird von KLIEGEL[54] beschrieben, der bei der Reaktion von Aminoalkoholen unter Zusatz von Formaldehyd erweiterte sechs- bzw. siebengliedrige Borheterocyclen erhalten hat. Bei Einsatz von **113** und **114** in die Reaktion konnten keine entsprechenden Verbindungen erhalten werden, obwohl die günstige Konfiguration von **113** eine direkte Cyclisierung zu **123** zulassen sollte, während beim Aminoalkohol **114** eine Änderung der Ringverknüpfung durch Stickstoffinversion Voraussetzung für die Reaktion zu **124** gewesen wäre.



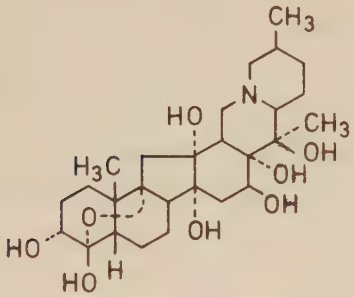
123



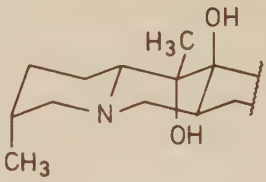
124

54 W.KLIEGEL, Angew.Chem. **80**, 614 (1968).

Aufgrund des Modellcharakters für die Sabadilla-Alkamin-Partialstruktur (z.B. beim Cevin) lieferten die Perhydrochinolizin-1-ole in Cyclisierungsreaktionen mit Hydroxydiphenylboran folgende Ergebnisse:



CEVIN



PARTIALSTRUKTUR DER SABADILLA-ALKAMINE

Es konnte wie im Fall der Sabadilla-Alkamine gezeigt werden, daß die Perhydrochinolizin-1-ole nicht zur Bildung von Boroxazolidinen befähigt sind. Die 1-Hydroxyperhydrochinolizin-5-oxide wurden hergestellt und konnten analog den Sabadilla-Alkamin-Aminoxiden bei geeigneter sterischer Anordnung zu cyclischen Borbetainen umgesetzt werden. Bei der Aminoxidation des Aminoalkohols mit äquatorialer Hydroxylgruppe kommt es jedoch teilweise zu einer Änderung der Ringverknüpfung, so daß eine Aussage über die ursprüngliche Konformation und damit Stellung der Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom C-1 nur bedingt möglich ist. Im Gegensatz zu den Beobachtungen bei der Bildung der Methoiodide kommt es im diskutierten Fall sogar zu einer Konformationsänderung der thermodynamisch stabileren Aminoalkohols mit

äquatorialer Hydroxylgruppe, wie durch "komplexe Cyclisierung" mit TPDBO leicht nachzuweisen ist.

Der Schluß von MÖHRLE und CLAUSS nach den Untersuchungen an den Sabadilla-Alkaminen, daß der beschriebene Analysenweg generell zum Nachweis von *trans*-verknüpften Perhydrochinolizin-1-ol-Strukturen mit axialer Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom C-1 geeignet ist, muß nach den hier beschriebenen experimentellen Befunden eingeschränkt werden. Als Bedingung für die aussagekräftige Anwendung der Untersuchungsmethode muß eine Konformationsänderung im Perhydrochinolizin-Gerüst bei der Aminoxidation mit Sicherheit auszuschließen sein.

4 VERGLEICHENDE VERSUCHE ZUR UMSETZUNG DER WICHTIGSTEN ALKALOIDE DER CHINARINDE UND DEREN AMINOXIDE MIT TETRAPHENYLDIBOROXID

Am Problem der Perhydrochinolizin-1-ole konnte gezeigt werden, daß Aminoalkohole, die nicht mit Hydroxydiphenylboran zu Borchelaten umgesetzt werden konnten, nach Überführung in ihre Aminoxide zur Komplexbildung mit den verwendeten Borreagenzien befähigt sind. Auf diesem Weg ist es in bestimmten Fällen möglich, Aussagen über die Konfiguration und Konformation der eingesetzten Aminoalkohle zu machen. An einem anderen Beispiel sollte nun untersucht werden, ob man bei der Umsetzung von Aminoalkoholen sowie der korrespondierenden Aminoxide mit TPDBO zu vergleichbaren Ergebnissen über das Reaktionsverhalten und stereochemische Aspekte kommt.

In den zu untersuchenden Alkaloiden Chinin und Chinidin (**125** und **126**) bzw. Cinchonidin und Cinchonin (**126** und **128**) liegen mit den Kohlenstoffatomen C-3, C-4, C-8 und C-9 vier asymmetrische Zentren vor. Während C-3 und C-4 in allen Alkaloiden gleich konfiguriert sind, sind **125** und **126** bzw. **127** und **128** Diastereomerenpaare mit unterschiedlicher Konfiguration am C-8 und C-9. Aufgrund der verschiedenen Substituenten am C-6' stellt Chinin 6'-Methoxycinchonidin und Chinidin 6'-Methoxycinchonin dar (*Tabelle 3*).

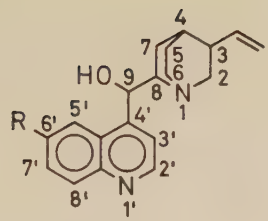


Tabelle 3: Substituenten und Konfigurationen von Chinin und Chinidin (**125** und **126**) bzw. Cinchonidin und Cinchonin (**127** und **128**) nach[55]

	R	C-3	C-4	C-8	C-9
125	CH_3O	*R*	*S*	*S*	*R*
126	CH_3O	*R*	*S*	*R*	*S*
127	H	*R*	*S*	*S*	*R*
128	H	*R*	*S*	*R*	*S*

Für die Klärung der Frage des Reaktionsverhaltens in Cyclisierungsreaktionen mit TPDBO dürfte die Konfiguration an den Kohlenstoffatomen C-8 und C-9 sowie die Konformation der Moleküle (Drehung um die C-8/C-9-Bindungsachse) von ausschlaggebender Bedeutung sein. Die asymmetrischen Zentren C-3 und C-4 können bei den folgenden Betrachtungen ausgeklammert werden, da sie

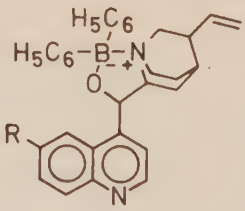
---

55 H.AUTERHOFF, Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, 8. Aufl., S. 436f., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1976.

in allen vier Alkaloiden die gleiche Konfiguration besitzen. Ebenso dürfte ein Einfluß der verschiedenen Substituenten am C-6' zu vernachlässigen sein.

Nach ROTH[8-10,12] ist, bedingt durch die voluminösen Substituenten, die freie Drehbarkeit an der C-8/C-9-Bindungsachse weitgehend aufgehoben, so daß, betrachtet in bezug auf die Achse, im Chinin und Cinchonidin die Hydroxylgruppe am C-9 und der Aminstickstoff am C-8 "quasi *trans*-ständig" vorliegen, während man beim Chinidin und Cinchonin von einer "*cis*-Stellung" sprechen könnte. Diese Behauptungen werden mit Beobachtungen an Kalottenmodellen nach STUART-BRIEGLEB begründet.

In Übereinstimmung mit dieser Theorie konnte ROTH vom Chinidin und Cinchonin mit Diphenylborinsäure die Boroxazolidine **129** bzw. **130** erhalten, während Chinin und Cinchonidin nicht in dieser Form reagierten und nur hydrolyseempfindliche Ester bildeten.



	R
129	CH_3O
130	H

Zum Vergleich mit Alkaloidaminoalkoholen wurden die Oxide des N-1-Stickstoffatoms **131** und **132** bzw. **133** und **134** mit wäßriger Wasserstoffperoxidlösung hergestellt[56-58] und mit TPDBO zur Reaktion gebracht. Überraschenderweise wurden von allen Aminoxiden cyclische Borbetaine **135** und **136** bzw. **137** und **138** erhalten, wobei zu beobachten war, daß Chinidin und Cinchonin augenblicklich reagierten, d.h. die Kondensationsprodukte fielen sofort aus den Reaktionsansätzen aus. Die Borchelate des Chinin- und Cinchonidin-1-oxids begannen erst nach ungefähr einer Stunde auszukristallisieren.

131/132
133/134

135/136
137/138

	R
131, 132 **135, 136**	CH_3O
133, 134 **137, 138**	H

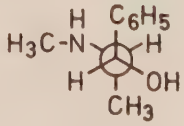
56 E.SPEYER und A.G.BECKER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **55**, 1321 (1922).

57 M. und M.POLONOVSKI, Bull.Soc.Chim.Fr. **39**, 1146 (1926).

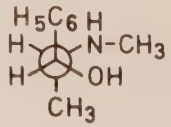
58 J.BECKER und J.SUSZKO, Arch.Chem.Farm. **1**, 199 (1934) [C. **1937** (I), 3807].

Die erhaltenen Borheterocyclen ergaben im Massenspektrum das errechnete Molekülion, und die Elementaranalysen lieferten zufriedenstellende Ergebnisse, zum Teil bei Annahme von Kristallwasser. Bei salzartigen Verbindungen und Salzen dieser Substanzklasse ist offensichtlich die Neigung Wasser zu binden relativ groß, wie auch bei der Herstellung der Dihydrochloride und Diperchlorate zu beobachten war.
Daraufhin wurden die Versuche von ROTH jetzt mit TPDBO nachgearbeitet, wobei die dort mit Diphenylborinsäure beschriebenen Ergebnisse auch mit TPDBO erzielt wurden.

Im Zusammenhang mit dem unterschiedlichen Reaktionsverhalten der diskutierten Alkaloide und ihrer Aminoxide erscheint die Arbeit von ROTH und NOUR EL DIN[11,12] über die Konformation von Aminoalkoholen am Beispiel von Vertretern der Ephedrin- und der Pseudo-Ephedrin-Gruppe wichtig. Im Ephedrin (**139**) z.B. liegen sich Hydroxyl- und Aminogruppe an der drehbaren Kohlenstoffachse in gestaffelter Form gegenüber, d.h. um 180° verdreht, während im Pseudo-Ephedrin (**140**) diese Funktionen benachbart sind, wie sich an den NEWMAN-Projektionsformel leicht darstellen läßt. Diese unterschiedlichen Stellungen liegen vor, weil sich Phenyl- und Methylgruppe in den Diastereomeren maximal ausweichen; es ist jeweils ein Enantiomer dargestellt.

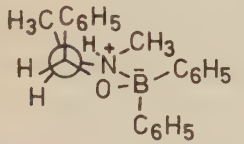


139

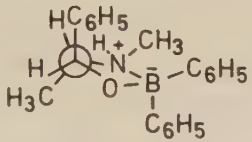


140

Gemäß dieser räumlichen Gegebenheiten sollte die Ringbildungstendenz zum analogen Borchelat **141** bzw. **142** beim Pseudo-Ephedrin stärker als beim Ephedrin sein. Es wurde aber beobachtet, daß die Abnahme der Diphenylborinsäure bzw. die Zunahme an Boroxazolidin im Lauf der Reaktion beim Ephedrin schneller erfolgt als beim Pseudo-Ephedrin.



141



142

Zur Erklärung für diese Erscheinung wird als erster Schritt der Cyclisierung eine Protonierung der Aminogruppe postuliert, die dann aufgrund der elektrischen Anziehung zwischen Hydroxyl- und Aminogruppe zu einer Veränderung der Konformation führt. Dadurch werden die Cyclisierungsbedingungen beim Ephedrin günstiger, da beim Pseudo-Ephedrin noch eine Verdrehung um 60° erfolgen muß. Diese Hypothese stützt sich auf die Aussage der Röntgenstrukturanalyse des Ephedrin-hydrochlorids, nach der Hydroxyl- und protonierte Aminogruppe räumlich benachbart sind. Wird die Diphenylborinsäure durch Zugabe äquivalenter Mengen Lauge als Salz eingesetzt, ist der Vorgang der Protonierung am Aminstickstoff ausgeschaltet, und Pseudo-Ephedrin reagiert erwartungsgemäß deutlich schneller als Ephedrin zu dem entsprechenden Borkomplex.

Das verschiedene Verhalten der Alkaloidaminoalkohole und -aminoxide der Chinarinde könnte nach den Beobachtungen am Ephedrin am Pseudo-Ephedrin folgendermaßen gedeutet werden:

1. Aufgrund des Nachbaus der untersuchten Substanzen mit DREIDING-Modellen wurde im Gegensatz zu den Beobachtungen von ROTH an den Kalottenmodellen nach STUART-BRIEGLEB nur bedingt eine Einschränkung der freien Drehbarkeit der C-8/C-9-Achse erkannt. Die praktisch freie Drehbarkeit stellte seit der Konstitutionsaufklärung der Alkaloide der Chinarinde die Schwierigkeit bei der Festlegung der Konfiguration am C-9 dar. Das Problem konnte erst umgangen werden, indem die Kohlenstoffatome C-8 und C-9 in einem Oxiranring verknüpft wurden und anhand der Stellung der Protonen im Oxiranring definitive Rückschlüsse auf die Stereochemie am C-9 möglich waren[59]. Aussagen über die Fixierung von Konformationen bei den vorliegenden Alkaloidaminoalkoholen sind daher anhand der Molekülmodelle praktisch nicht möglich.

2. Unabhängig von der Frage, ob als erster Reaktionsschritt - wie beim Ephedrin und seinen Derivaten - eine teilweise Protonierung er alicyclischen Aminogruppe des Chinuclidins stattfindet, die deutlich basischer als die aromatische Aminogruppe des Chinolins ist, ist die freie Drehbarkeit der C-9/C-8-Bin-

---

59 G.G.LYLE und L.K.KEEFER, Tetrahedron **23**, 3253 (1967).

dungsachse offensichtlich keine hinreichende Bedingung, um beim Chinin und Cinchonidin haltbare Boroxazolidine auszubilden.

3. Von allen Aminoxiden konnten cyclische Borbetaine erhalten werden, wodurch die freie Drehbarkeit der C-8/C-9-Bindung auch bei den Aminoxiden bewiesen ist. Vom Chinin- und Cinchonidin-1-oxid konnten, wenn auch nach etwas längerer Zeit, Borbetaine erhalten werden, so daß die Drehbarkeit auch in diesen Fällen ausreichen muß, um zu einer reaktionsfähigen Stellung der beteiligten Funktionen zu kommen. Da bei den Aminoxiden nur eine teilweise Protonierung des wenig basischen Aminoxidssauerstoff möglich, aber unter den gegebenen Umständen unwahrscheinlich ist, können die unterschiedlichen Reaktionszeiten der Diastereomerenpaare mit verschiedenen Cyclisierungsbestreben begründet werden. Eine Konformationsänderung am räumlich fixierten Chinuclidinrest bei der Aminoxidation ist auszuschließen, während eine Konformationsänderung der Gesamtmoleküle im Vergleich zu den Aminoalkoholen, bezogen auf die C-8/C-9-Achse, nicht zwingend zu folgern ist.

4. Erleichternd für die Reaktion der Aminoxide dürfte sein, daß die entstandenen Borchelate der Aminoxide stabiler als die von Aminoalkoholen sind, obwohl der Bindungswinkel für das Boratom ungünstiger als im Fall der Fünfringsysteme ist[34]. Die größere Haltbarkeit zeigt sich z.B. darin, daß die Borbetaine der Aminoxide praktisch unzersetzt chromatographisch zu unter-

suchen sind, während die Borchelate der Aminoalkohole und vergleichbarer Verbindungen in ihre Komponenten hydrolisiert werden und im Dünnschichtchromatogramm zwei Substanzflecke ergeben. Die Ursache für diese höhere Stabilität sollte in der günstigeren Ladungsverteilung über das dreiatomige B-O-N- im Gegensatz zum zweiatomigen B-N-System zu suchen sein[7]. Außerdem können sich sechsgliedrige Ringe durch Konformationsänderungen leichter den räumlichen Gegebenheiten in den untersuchten Molekülen anpassen als die relativ starren, fast planaren Fünfringe.

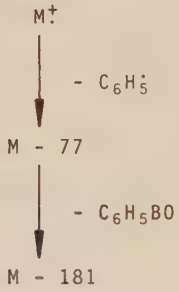
5. Grundsätzlich sollten aus der Kinetik der Bildung von cyclischen Borverbindungen aus den diskutierten Substanzen Rückschlüsse auf deren Konformationen möglich sein. Dies würde aber gleiche thermodynamische Stabilität der Endprodukte voraussetzen.
Obwohl die genannten Fakten für eine größere thermodynamische Stabilität der Borbetaine gegenüber den Boroxazolidinen sprechen, ist innerhalb der Borbetaine aus der geringeren Haltbarkeit der Derivate des Chinins und Cinchonidins ein höherer Energieinhalt dieser Verbindungen abzuleiten. Wenn auch ein Vergleich von Sechsring- und Fünfringsystemen nur begrenzt zulässig ist, so zeigen sich doch deutliche Parallelen im Verhalten der Alkaloidaminoxide und der -aminoalkohole. Offensichtlich ist für die Existenz aller in diesem Zusammenhang erörterten Borringsysteme eine thermodynamische Mindeststabilität in Kon-

kurrenz zur Reaktion mit dem Lösungsmittel nötig, die bei den Diphenylborchelaten des Chinins und Cinchonidins nicht erreicht wird. An den DREIDING-Molekülmodellen der Borheterocyclen der jeweiligen Diastereomerenpaare sind starke "overcrowding"-Effekte zu beobachten, so daß eine quantitative Abschätzung der Unterschiede in der Ringspannung und räumlichen Wechselwirkung nicht eindeutig möglich ist.

6. Aufgrund der Ergebnisse und theoretischen Überlegungen stellt das unterschiedliche Reaktionsverhalten der Alkaloide der Chinarinde und ihrer Aminoxide eher ein Stabilitäts- als ein Konfigurations- oder Konformationsproblem dar, wie es von ROTH wegen der scheinbar aufgehobenen Drehbarkeit an der C-8/C-9-Bindungsachse angenommen wurde.

5 ZUR MASSENSPEKTROMETRIE DER SYNTHETISIERTEN DIPHENYLBORCHELATE

Die Massenspektren der Borkomplexe zeigen den für diese Substanzklasse nach den Beobachtungen an vergleichbaren Verbindungen von HOHAUS und RIEPE[60-62] zu erwartenden massenspektrometrischen Abbau.



Schema 1: Massenspektrometrischer Abbau der Diphenylborchelate von Aminoalkoholen und Aminothiolen

In den Massenspektren tritt das Molekülion mit relativ geringer Intensität auf. Durch Abspaltung eines Phenylradikals vom Bor erhält man das stabilste borhaltige Bruchstück M-77, das zu den intensitätsstärksten gehört. Neben anderen atypischen Fragmen-

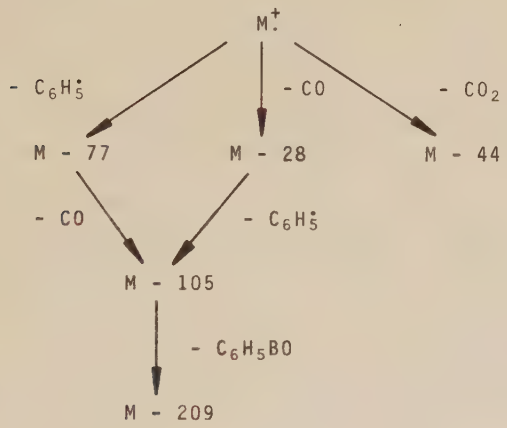
---

60 E.HOHAUS und W.RIEPE, Z.Naturforsch., Teil B **28**, 440 (1973).

61 E.HOHAUS und W.RIEPE, Z.Naturforsch., Teil B **29**, 663 (1974).

62 E.HOHAUS und W.RIEPE, Z.Naturforsch., Teil B **31**, 324 (1976).

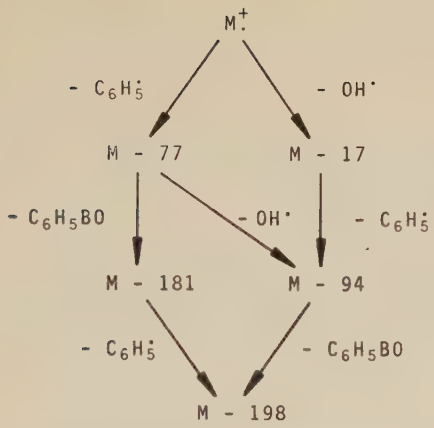
tierungen wird bei den Aminoalkoholen-Diphenylborchelaten in der Mehrzahl der Fälle als nächstes charakteristisches Ion das um den Boranteil C_6H_5BO verringerte Bruchstück registriert.



Schema 2: Fragmentierung der Diphenylborchelate von Aminocarbonsäuren

Die Borchelate der Aminocarbonsäuren ergeben im Massenspektrem wiederum neben dem schwächeren Molekülion das intensitätsstarke Ion $M - C_6H_5]^+$. Daneben sind deutlich das durch Abspaltung von CO entstandene Bruchstück M - 28 sowie das M - 44-Ion zu erkennen, das nach Verlust von CO_2 registriert werden kann. Nach weiterer Abspaltung von CO aus dem M - 77-Bruchstück und $C_6H_5^{\cdot}$ aus M - 28 wird ein Teilchen mit M - 105 erhalten, das viel-

fach wie beschrieben seinen Restboranteil als C_6H_5BO verliert. Bei **36** wurde beobachtet, daß das M-CO_2-Bruchstück ein C_6H_5-Radikal verliert und das gleiche Fragmention liefert, das durch abspaltung von CO_2 aus dem M - 77-Ion erhalten wird.
Bei den Diphenylborchelaten **13** und **40**, die durch thermische Eliminierung von Benzol in entsprechende Phenylborchelate übergehen könnten, fällt auf, daß in den Massenspektren das M - $C_6H_5^{\cdot}$- und M - C_6H_6-Bruchstück als ausgeprägtes Signal registriert wird, während das Molekülion nur durch Felddesorptionstechnik zu erhalten ist. Es ist zu vermuten, daß sich unter den Bedingungen im Massenspektrometer die analogen Phenylborchelate bilden, von denen präperativ nur **10** erhalten werden konnte. Aus dem Diphenylborchelat **34** könnte ebenfalls unter den besonderen Bedingungen der Phenylborchelat nach[19] entstehen.
Parallel zu den für diese Substanzen typischen Fragmentierungen wird der uncharakteristische Abbau von Substituenten und Seitenketten beobachtet. Bei Borheterocyclen mit relativ langer und leicht angreifbarer Seitenkette kann nur über die Felddesorption ein Molekülion erhalten werden.



Schema 3: Massenspektrometrischer Abbau der Diphenylborchelate von Aminoxiden

Die Borbetaine der Aminoxide zeigen im Massenspektrum neben dem Molekülion wiederum das typische Bruchstück M - $C_6H_5^{\cdot}$ mit großer Intensität. Daneben wird der Verlust eines OH-Radikals deutlich, der für Aminoxide charakteristisch ist. Die entstandenen Bruchstücke spalten jeweils das noch nicht fragmentierte Teilchen OH· bzw. $C_6H_5^{\cdot}$ ab und verlieren wieder häufig C_6H_5BO. Das gleiche borfreie Bruchstück kann aber auch durch Verlust des C_6H_5BO-Teilchens aus M - 77 und anschließende Abspaltung von OH· entstehen.

Die direkte Abspaltung von OH· aus den Diphenylborchelaten der Aminoxide ist nach[60-62] seltener beobachtet worden. In den zitierten Arbeiten wurden jedoch Borkomplexe aromatischer Amin-

oxide untersucht, was zu den unterschiedlichen Ergebnissen führen könnte.

Die Massenspektrometrie gibt für die Struktur der Diphenylborchelate wichtige Hinweise. Neben dem Molekülion wird durch zwei wichtige Abbauschritte das Vorliegen der diskutierten Verbindungen anzeigt, während einige andere Fragmentierungen definitive Rückschlüsse auf die chelatisierten Verbindungen zulassen.
Die Diphenylborkomponente kann auch mit Hilfe einer einfachen Farbreaktion leicht nachgewiesen werden. Nach NEU[63] ergeben Phenylboronsäurederivate mit Diphenylcarbazon eine rote, mit Diphenylborinsäureverbindungen eine violette Färbung, die auf eine Chelatisierung des Diphenylcarbazons zurückzuführen ist[64-66]. Alle in dieser Arbeit hergestellten Borkomplexe und Borbetaine reagierten in diesem Sinn.

---

63 R.NEU, Z.Anal.Chem. **176**, 343 (1960).

64 H.J.ROTH und B.MILLER, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **297**, 524 (1964).

65 D.THIERIG und F.UMLAND, Z.Anal.Chem. **215**, 24 (1966).

66 E.AHLENSTIEL, Dissertation Braunschweig 1975.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit werden Cyclisierungsreaktionen mit Tetraphenyldiboroxid als maskiertem Hydroxydiphenylborreagenz untersucht.

1. Entsprechend den Angaben der Literatur über die Cyclisierung von Aminoalkoholen mit Hydroxydiphenylboranen wurden verschiedene 2,2'-Iminodiethanole in die Reaktion eingesetzt.
Es konnte im Fall des 2,2'-Iminodiethanols gezeigt werden, daß die Reaktion analog zu den entsprechenden Aminoalkoholen verläuft. Die besonderen Eigenschaften dieses Chelats - insbesondere der Ligandenaustausch - werden durch umfangreiche ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Untersuchungen beschrieben. Durch Abspaltung eines Phenylrests und intramolekularen Ringschluß kann das Diphenylborchelat in das entsprechende Phenylboronsäurederivat überführt und damit der Zusammenhang zwischen den verschiedenen Chelatgruppen hergestellt werden.

2. Aminocarbonsäuren können ebenfalls grundsätzlich mit Hydroxydiphenylboran zu den entsprechenden Borchelaten umgesetzt werden. Ein begrenzender Faktor für die Verwendbarkeit dieser Reaktion ist die Schwerlöslichkeit der zu chelatisierenden Verbindungen in den gebräuchlichen Reaktionsmedien. Durch Verwendung von Lösungsmitteln mit hoher Dielektrizitätskonstante

wie N-Methylformamid kann diese Schwierigkeit umgangen werden. Es werden tendenzweise Angaben für das zu erwartende Verhalten von Aminocarbonsäuren in der diskutierten Reaktion gegeben.

3. Aminothiole sind ähnlich wie Aminoalkohole zur Chelatisierung befähigt; die Stabilität der gebildeten Borthiazolidine ist aber vergleichsweise gering, so daß mit den verwendeten Lösungsmitteln leicht Zersetzung durch Verdrängung des Thiolanteils erfolgt. Die oxidative Dimerisierung der Ausgangsverbindungen konnte als Konkurrenzreaktion erkannt werden.

4. Durch Vergleich bei Chelatbildnern mit Hydroxyl- bzw. Thiolfunktion und Carboxylgruppe nebeneinander konnte die größere Reaktivität der Carboxylgruppe in der beschriebenen Reaktion gesichert werden. Eine Verringerung der Stabilität der Borchelate ist beim Übergang von aliphatischen bzw. alicyclischen zu aromatischen Aminogruppen deutlich zu beobachten.

5. Nachdem bei den vorausgegangenen Versuchen schon in geringem Maß sterische Einschränkungen erkannt wurden, konnte der Grund für das Ausbleiben der Chelatisierung beim Lobelin durch Einsatz zahlreicher Modellsubstanzen geklärt werden.
Für die Umsetzung von Piperidin-2- bzw. -1-alkoholen zu Borchelaten werden Regeln für die strukturellen Voraussetzungen in diesen Verbindungsklassen aufgestellt. In diesem Zusammenhang wird die in der Literatur als **107** formulierte Struktur

eines Tetrahydroboroxazins als Triphenylboraddukt **108** identifiziert.

6. Bei der Überprüfung einer Konfigurationszuordnung von cyclischen Aminoalkoholen über die Borbetaine entsprechender Aminoxide zeigte sich an den isomeren Perhydrochinolizin-1-olen, daß dies nicht uneingeschränkt durchzuführen ist.
Bei der Aminoxidation des Aminoalkohols mit äquatorialer Hydroxylgruppe resultieren nämlich überraschenderweise zwei isomere Oxide, wobei in einem Fall eine Konfigurationsänderung am Stickstoff unter *cis*-Verknüpfung der Ringe eingetreten ist. Die Stellung der Hydroxylgruppe zur Aminoxidfunktion kann dagegen durch die Bildung von Borbetainen zuverlässig ermittelt werden.
Die Bildung eines Boroxazolidins **115**, die in der Literatur beschrieben ist, konnte eindeutig widerlegt werden.

7. Bei den wichtigsten Alkaloiden der Chinarinde und ihren Aminoxiden wurde ein unterschiedliches Reaktionsverhalten bei der Umsetzung mit Hydroxydiphenylboran festgestellt. Aus allen Aminoxiden wurden Borbetaine, im Gegensatz dazu aber nur aus Chinidin und Cinchonin die entsprechenden Boroxazolidine erhalten. Damit kann die in der Literatur vertretene Ansicht einer Einschränkung der freien Drehbarkeit um C-8/C-9-Bindungsachse nicht zutreffen.

Die Bildung der Borbetaine erfolgt beim Chinidin und Cinchonin mit größerer Geschwindigkeit und unter Ausbildung stabilerer Komplexe im Vergleich zu der Umsetzung der beiden entsprechenden Diastereomere.

Offensichtlich muß also das Ausbleiben der Cyclisierung zu Boroxazolidinen beim Chinin und Cinchonidin auf die mangelnde Stabilität dieser Chelate durch "overcrowding"-Effekte zurückgeführt werden.

Damit ist aber bei den Hauptalkaloiden der Chinarinde letztlich nicht die Ausgangskonformation der Alkaloide, sondern die Stabilität der Borheterocyclen für die Cyclisierung entscheidend.

Für die Aufnahme und Diskussion von ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren danke ich Herrn Professor Dr. H. Kessler, Institut für Organische Chemie der Universität Frankfurt a.M.

BESCHREIBUNG DER VERSUCHE

DÜNNSCHICHTCHROMATOGRAPHIE: DC-Alufolien Kieselgel 60 F 254 der Fa. Merck, Laufstrecke 15 cm, Kammersättigung mit fließmittelgetränktem Filterpapier

Fließmittel (ml + ml):		
I	Methanol	
II	Methanol / Aceton	80 + 20
III	Ethanol / konz.Ammoniak	100 + 5
IV	Ethanol / Chloroform / konz.Ammoniak	60 + 60 + 5

Detektion: Fluorescenzlöschung unter UV-Licht bei 254 und 350 nm; Ioddampf

SCHMELZPUNKTE wurden mit der Linström-Apparatur ermittelt und unkorrigiert angegeben.

ELEMENTARANALYSEN wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz, Kronach und in der Analytischen Abteilung des Instituts für Pharmazie der FU Berlin angefertigt.

IR-SPEKTREN wurden, wenn nicht anders angegeben, im Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 in KBr-Preßlingen aufgenommen.

^{1}H-NMR-SPEKTREN wurden, wenn nicht anders angegeben, bei 60 MHz mit den Varian-Geräten A-60 A und T-60 sowie einem WP-60-Gerät der Fa. Bruker, die übrigen Spektren mit einem Bruker HX-90-Ge- und einem XL-100-Gerät der Fa. Varian in den angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen. Als interner Standard diente Tetramethylsilan.

^{13}C-NMR-SPEKTREN wurden mit einem Bruker-Gerät HX-90 in den angegebenen Lösungsmitteln aufgenommen. Als interner Standard diente TMS.

MASSENSPEKTREN wurden mit einem Varian-Massenspektrometer CH-7 A bei einer Ionisierungsspannung von 70 eV, die Feld-desorptions-Massenspektren mit einer EI/FD/FI-Ionenquelle gemessen. Die Ionenquellentemperatur betrug jeweils 180 °C.

ALLGEMEINES: Unter Ethanol ist benzinvergälltes 99proz. Ethanol zu verstehen; mit Petrolether wird die Fraktion 40 °C bezeichnet.

ALLGEMEINE ARBEITSMETHODEN ZUR HERSTELLUNG DER DIPHENYLBOR-CHELATE MIT TETRAPHENYLDIBOROXID

2 - 6 mmol Chelatbildner und
1 - 3 mmol TPDBO,
entsprechend einer theoretischen Reaktionsausbeute von ca. 1.5 g, wurden

A bei Aminoalkoholen

In 40 bzw. 10 ml Methanol oder Ethanol gelöst und die vereinigten Lösungen 1 h im Wasserbad bei 70 - 80 °C erhitzt. Das Lösungsmittel wurde i.Vac. fast abgezogen und das anfallende Rohprodukt abgesaugt, mit dem verwendeten Lösungsmittel gewaschen und umkristallisiert. Wenn nach dem Abziehen des Lösungsmittels kein festes Produkt erhalten wurde, wurde der Rückstand mehrmals mit Ether aufgenommen und der Ether abgezogen. Nach dem Festwerden wurde wie oben behandelt.

B bei Aminocarbonsäuren

1 in 40 bzw. 10 ml Methanol oder Ethanol gelöst und die vereinigten Lösungen 30 min magnetgerührt. Es wurde wie unter A beschrieben aufgearbeitet.

2 in der angegebenen Menge Methanol oder Ethanol suspendiert bzw. gelöst und bis zur fast vollständigen Auflösung magnetisch gerührt, filtriert und wie unter A beschrieben aufgearbeitet.

3 bei einem Überschuß von 10 % TPDBO in der angegebenen Menge N-Methylformamid suspendiert bzw. gelöst und im Wasserbad bei 70 - 80 °C bis zum Lösen erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung in 100 ml Wasser geschüttet, der sich bildende Niederschlag nach frühestens 1 h abgesaugt und mit 300 ml Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert. Beim Umkristallisieren wurde vor dem Auskristallisieren des Borchelats die ungelöste Aminocarbonsäure abgesaugt.

C bei Aminothiolen

in 40 bzw. 10 ml Methanol oder Ethanol gelöst und die vereinigten Lösungen wenige Minuten magnetisch gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel bei Raumtemperatur i.Vac. fast abgezogen, das anfallende Reaktionsprodukt abgesaugt und tropfenweise mit dem verwendeten Lösungsmittel und Ether, dann mit Petrolether gewaschen.

D bei Hydroxyaminoxiden

in möglichst konzentrierten Lösungen in Methanol oder Ethanol vereinigt und das auskristallisierte Produkt abgesaugt und umkristallisiert.

Die Angaben der Ausbeuten beziehen sich auf die gewaschenen und im Fall **B 3** zusätzlich getrockneten Reaktionsprodukte.

ALLGEMEINE ARBEITSMETHODE ZUR HERSTELLUNG DER HYDROCHLORIDE

Die Aminoalkohole oder Hydroxyaminoxide wurden in wenig Ethanol gelöst, und es wurde mit HCl-Gas gesättigtem Ethanol auf pH 3 - 5 gebracht. Anschließend wurde mit Ether bis zur schwachen Trübung versetzt, die abgeschiedenen Hydrochloride nach dem Absaugen mit Ethanol oder Ether gewaschen und aus Ethanol oder Ethanol/Ether umkristallisiert.

1 HYDROXYBORANE ALS KOMPLEXE CYCLISIERUNGSREAGENZIEN

Tetraphenyldiboroxid (= TPDBO) (2)

wurde nach[15], modifiziert nach[13,14] dargestellt.

DC: einheitlich; Rf = 0.66 (FM I), 0.69 (FM II), 0.37 (FM III), 0.41 (FM IV)

SCHMP.: ab 115 °C (130 °C klar); Lit.[15]: 116 - 118 °C, Lit.[13,14]: 119 °C

1.1 Hydroxyaminoverbindungen

1.1.1 Aminoalkohole

1-Phenyl-2,8-dioxa-5-azonia-1-boratobicyclo[3.3.0]octan (**10**)

Die Darstellung erfolgte nach[5].

SCHMP.: 214 - 216 °C; Lit.[5,16]: 209.5 - 210 °C
Lit.[4]: 214 - 215 °C

$C_{10}H_{14}BNO_2$ (191.0)

Ber. C 62.87 H 7.39 N 7.33
Gef. C 62.81 H 7.37 N 7.28

2,2-Diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-3-ethanol (13)

wurde nach Arbeitsweise **A** aus 2,2'-Iminodiethanol (6) und TPDBO hergestellt: gelblichweiße Kristalle aus Methanol/Ether mit Petrolether.

AUSBEUTE: 93 % d.Th.

SCHMP.: 142 °C

$C_{16}H_{20}BNO_2$ (269.2)

Ber. C 71.40 H 7.49 N 5.20
Gef. C 71.32 H 7.49 N 5.22

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3325 (O-H-Val.), 3125 (N-H-Val.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM: s.theor.Teil

^{13}C-NMR-SPEKTRUM: s.theor.Teil

FD-MASSENSPEKTRUM (5 mA): *m/e* = 269 ($M^{\dagger}$), 192 (M - 77)

Cyclisierung von **13** zu **10**

300 mg Diphenylborchelat **13** wurden in 50 ml Ethylenglycolmonomethylether 2 h unter Rückfluß gekocht und wie unter **13** beschrieben aufgearbeitet: kleine weiße Nadeln.

AUSBEUTE: ~ 100 % d.Th.

SCHMP.: 214 - 216 °C

MISCHSCHMP. mit **10**: 214 - 216 °C

IR-SPEKTRUM: identisch mit dem von **10**

Darstellung von 10 mit TPDBO

525 mg (5 mmol) 2.2'-Iminodiethanol (**6**) und 865 mg (2.5 mmol) TPDBO wurden ebenso wie bei der thermischen Cyclisierung von **13** zu **10** beschrieben behandelt: kleine weiße Nadeln.

AUSBEUTE: 90 % d.Th.

SCHMP.: 214 - 216 °C

MISCHSCHMP.: mit **10**: 214 - 216 °C

IR-SPEKTRUM: identisch mit dem von **10**

5-Methyl-1-phenyl-2,8-dioxa-5-azonia-1-boratobicyclo[3.3.0]-octan (**11**)

Die Herstellung erfolgte nach[5].

SCHMP.: 112 - 114 °C; Lit.[5]: 104 - 107 °C

$C_{11}H_{16}BNO_2$ (205.1)

Ber. C 64.43 H 7.87 N 6.83
Gef. C 64.35 H 7.88 N 6.66

Herstellung von **11** mit TPDBO

Die Umsetzung erfolgte nach Arbeitsweise **A** mit N-Methyl-2,2'-iminodiethanol (**7**) und TPDBO: weiße Kristalle aus Ethanol/Ether mit Petrolether.

AUSBEUTE: 71 % d.Th.

SCHMP.: 112 - 114 °C

MISCHSCHMP. mit **11** nach[5]: 112 - 114 °C

$C_{11}H_{16}BNO_2$ (205.1)

Ber. C 64.43 H 7.87 N 6.83
Gef. C 64.55 H 7.85 N 7.03

IR-SPEKTRUM: identisch mit dem von **11** nach[5]

2,2-Diphenyl-2,4-dihydro-1*H*-3-oxa-1-azonia-2-boratonaphthalin (**17**)

wurde nach Arbeitsvorschrift **A** aus 2-Aminobenzylalkohol (**16**) und TPDBO hergestellt: weißes amorphes Pulver aus Ether mit Petrolether, das sich beim Aufbewahren bräunlich verfärbt.

AUSBEUTE: 88 % d.Th.
Zur Analyse wurde 12 h bei 60 °C i.Vac. getrocknet.

SCHMP.: 157 - 158 °C (Zers.)

$C_{19}H_{18}BNO$ (287.2)

Ber. C 79.47 H 6.32 N 4.88
Gef. C 79.01 H 6.42 N 4.80

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3230 (N-H-Val.), 1575 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.7 - 8.2 (m(s), 2 H, $-NH_2$, austauschbar), 6.7 - 7.7 (m, 14 H, aromat. H), 4.5 - 5.0 (s, 2 H, $-CH_2-$)

MASSENSPEKTRUM (75 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 287 (M^+, 4), 208 (M - 77 - 2, 40), 104 (M - 181 - 2, 60), 43 (100)

1.1.2 Aminocarbonsäuren

1.1.2.1 Aminocarbonsäure-Diphenylborchelate in Methanol oder Ethanol

9,9-Diphenyl-8-oxa-1-azonia-9-boratobicyclo[4.3.0]nonan-7-on (19)

wurde in Anlehnung an die Darstellung von **5** nach[7] in Ethanol nach Arbeitsvorschrift **A** aus Piperidin-2-carbonsäure (**18**) und TPDBO hergestellt: kleinkristallines weißes Pulver aus Ethanol/Ether mit Petrolether.

AUSBEUTE: 81 % d.Th.

SCHMP.: 274 °C

$C_{18}H_{20}BNO_2$ (293.2)

Ber. C 73.74 H 6.88 N 4.78
Gef. C 73.68 H 6.81 N 4.74

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3125 (N-H-Val.), 1710 (C=O-Val.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 6.7 - 7.8 (m, 10 H, aromat. H), 3.5 - 3.9 (m, 1 H, -CH-), 2.4 - 2.9 (m, 1 H + Lsgm., -NH-, austauschbar), 1.8 - 2.4 und 0.8 - 1.8 (m(d), 2 H, m(d), 6 H, $-CH_2-NH-$ und 3 $-CH_2-$)

MASSENSPEKTRUM (100 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 293 (M^+, 6), 264 (M - 28 - 1, 3), 216 (M - 77, 24), 186 (M - 105 - 2, 22), 84 (M - 209, 100)

2,2-Diphenyl-4-methyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**21**)

wurde nach Arbeitsmethode **B 1** aus L-Alanin (**20**) und TPDBO hergestellt: feine weiße Nadeln aus Methanol/Ether mit Petrolether.

AUSBEUTE: 69 % d.Th.

SCHMP.: 250 - 251 °C; Lit.[20]: 231 - 232 °C aus DL-Alanin
Lit.[22]: 226 °C aus DL-Alanin

$C_{15}H_{16}BNO_2$ (253.1)

Ber. C 71.18 H 6.37 N 5.54
Gef. C 70.75 H 6.45 N 5.50

IR-SPEKTRUM: s.theor.Teil

^{1}H-NMR-SPEKTRUM: s.theor.Teil

MASSENSPEKTRUM (175 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 253 (M^+, 8), 225 (M - 28, 7), 210 (M - 43, 3), 176 (M - 77, 36), 147 (M - 105 - 1, 8), 44 (M - 209, 100)

4-(4-Aminobutyl)-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**23**)

Die Darstellung erfolgte in 75 ml Lösungsmittel nach Arbeitsvorschrift **B 2** aus L-Lysin (**22**) und TPDBO: weißes amorphes Pulver aus Methanol mit Ether.

AUSBEUTE: 73 % d.Th.
Zur Analyse wurde 12 h bei 100 °C i.Vac.getrocknet.

SCHMP.: 214 - 215 °C (Zers.)

$C_{18}H_{23}BN_2O_2$ (310.2)

Ber. C 69.70 H 7.47 N 9.03
Gef. C 69.25 H 7.47 N 9.15

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1695 (C=O-Val.), 1615 und 1575 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 6.9 - 7.6 (m, 11 H, 10 aromat. H, 1 -CH-NH_2, 1 H austauschbar), 2.8 - 6.5 (m, breit, 3 H, 1 -CH-NH_2, $-CH_2-NH_2$, austauschbar), 3.3 - 3.6 (m(t), 1 H, -CH-), 2.1 - 2.8 (m, 2 H + Lsgm., $-CH_2-NH_2$), 1.0 - 2.1 (m, 6 H, 3 $-CH_2-$)

FD-MASSENSPEKTRUM (12 mA): *m/e* = 310 (M^+), 233 (M - 77)

Versuche zur Darstellung von 4-(3-Guanidinopropyl)-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (25)

$C_{18}H_{23}BN_4O_2$ (338.2)

Nach Arbeitsweise **B 2** erfolgte Umsetzung von

a L-Argenin (24) und TPDBO in 75 ml Lösungsmittel im Verhältnis 2 : 1: weiße amorphe Substanz aus Methanol mit Ether.

AUSBEUTE: 84 % d.Th.

SCHMP.: ab ~ 150 °C (Zers.)

FD-MASSENSPEKTRUM (14 mA): *m/e* = 338 (M^+), 261 (M - 77)

b L-Argenin und TBDBO in 50 ml Lösungsmittel im Verhältnis 1 : 1: weiße amorphe Substanz aus Methanol mit Ether.

AUSBEUTE: 95 % d.Th. (**25**-diphenylborinat (**28**))

SCHMP.: ab ~ 160 °C (Zers.)

FD-MASSENSPEKTRUM (15 mA): *m/e* = 338 (M^+, 261 (M - 77) ("Base" **25** aus **28**)

c L-Argenin-hydrochlorid (**24** · HCl) und TPDBO in 50 ml Lösungsmittel im Verhältnis 2 : 1: weißes amorphes Pulver aus Methanol mit Ether/Petrolether.

AUSBEUTE: 80 % d.Th. (**25** · HCl (**29**))

SCHMP.: 238 - 240 °C (Zers.)

FD-MASSENSPEKTRUM (12 mA): *m/e* = 339 (M + 1), 338 ($M^{\cdot+}$), 261 (M - 77) ("Base" **25** aus **29**)

2,2,3-Triphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**31**)

Die Darstellung erfolgte nach Arbeitsweise **B 1** aus N-Phenylglycin (**30**) und TPDBO, wobei sich das Chelat schon zum Teil vor dem Abziehen des Lösungsmittels abschied: weißes amorphes Pulver, das sich beim Aufbewahren bräunlich verfärbt.

AUSBEUTE: 87 % d.Th.
Zur Analyse wurde 24 h bei 60 °C i.Vac. getrocknet.

SCHMP.: 211 - 212 °C (Zers.)

$C_{20}H_{18}BNO_2$ (315.2)

Ber. C 76.22 H 5.76 N 4.44
Gef. C 76.25 H 5.97 N 4.37

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3085 (N-H-Val.), 1705 (C=O-Val.), 1590 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 8.9 - 10.0 (m, 1 H, -NH-, austauschbar; Doppelsignal mit Schwerpunkten bei 9.1 und 9.6 im Verhältnis 1 : 3), 6.4 - 7.9 (m, 15 H, aromat. H), 3.7 - 4.3 (m(s), 2 H, $-CH_2-$; Doppelsignal mit Schwerpunkten bei 3.8 und 3.9 im Verhältnis 1 : 3; nach D_2O-Austausch nur noch Signal bei 3.8)
Die Tieffeldsignale sind dem geschlossenen Chelat, die hochfeldverschobenen Banden dem geöffneten Komplex zuzuordnen, so daß im Aufnahmemedium ein Verhältnis 3 : 1 von geschlossener zu geöffneter Form vorliegt. Nach D_2O-Zugabe hydrolysiert der Borheterocyclus vollständig, und es wird nur noch das Signal der Methylengruppe für die offene Form registriert.

MASSENSPEKTRUM (150 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 313 (M - 2, 17), 284 (M - 28 - 3, 4), 268 (M - 44 - 3, 10), 237 (M - 77 - 1, 43), 106 (M - 209, 100)

2,2-Diphenyl-2,4-dihydro-1*H*-3-oxa-1-azonia-2-boratonaphthalin-4-on (**34**)

wurde nach Methode **B 1** aus Anthranilsäure (**33**) und TPDBO dargestellt: weißes amorphes Pulver aus Methanol/Ether 1 + 1, das sich beim Aufbewahren langsam bräunlich verfärbt.

AUSBEUTE: 83 % d.Th.

SCHMP.: 213 °C (Zers.)

$C_{19}H_{16}BNO_2$ (301.2)

Ber. C 75.78 H 5.36 N 4.65
Gef. C 75.66 H 5.35 N 4.69

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3165 und 3070 (N-H-Val.), 1660 (C=O-Val.), 1610 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 8.6 - 9.3 (m(s), 2 H, $-NH_2$, austauschbar), 7.7 - 8.1 (d, 1 H, =CH-C-CO-), 6.8 - 7.7 (m, 13 H, aromat. H)

FD-MASSENSPEKTRUM (12 mA): *m/e* = 301 ($M^{\cdot+}$), 224 (M - 77)

1.1.2.2 Aminocarbonsäure-Diphenylborchelate in N-Methylformamid

Versuch zur Darstellung von 4-(3-Ureidopropyl)-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**26**)

L-Citrullin (**35**) und TPDBO wurden in 10 ml N-Methylformamid nach Arbeitsvorschrift **B 3** umgesetzt: weißes amorphes Produkt aus Methanol/Ether mit Petrolether.

AUSBEUTE: 26 % d.Th.

SCHMP.: 212 - 213 °C (Zers.)

$C_{18}H_{22}BN_3O_3$ (339.2)

FD-MASSENSPEKTRUM (15 mA): *m/e* = 339 ($M^{\cdot+}$), 262 (M - 77)

2,2,4-Triphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**36**)

wurde nach Arbeitsweise **B 3** in 30 ml N-Methylformamid aus 2-Phenylessigsäure (**32**) und TPDBO hergestellt: weißes amorphes Pulver aus Ethylacetat/Chloroform 1 + 1.

AUSBEUTE: 71 % d.Th.
Zur Analyse wurde 24 h bei 100 °C i.Vac. getrocknet.

SCHMP.: 196 - 198 °C

$C_{20}H_{18}BNO_2$ (315.2)

Ber. C 76.22 H 5.76 N 4.44
Gef. C 76.01 H 5.91 N 4.33

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 1700 (C=O-Val.), 1580 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.6 - 8.1 (m, 1 H, 1 $-NH_2$, austauschbar), 6.8 - 7.6 (m, 16 H, 15 aromat. H, 1 $-NH_2$, 1 H austauschbar), 4.5 - 4.9 (t, J = 8 Hz, 1 H, $-\dot{C}H-$; nach D_2O-Austausch s)

MASSENSPEKTRUM (170 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 315 ($M^{\dagger}$, 5), 287 (M - 28, 9), 270 (M - 44 - 1, 2), 238 (M - 77, 19), 208 (M - 105 - 2, 11), 192 (M - 121 - 2, 41), 168 (100), 106 (M - 209, 70)

1.1.3 N-(2-Hydroxyethyl)-glycin (**39**)

Darstellung von 39

erfolgte nach[24,25].

SCHMP.: 177 - 178 °C; Lit.[25]: 174 - 175 °C

$C_4H_9NO_3$ (119.1)

Ber. C 40.33 H 7.62 N 11.76
Gef. C 40.61 H 7.52 N 11.81

3-(2-Hydroxyethyl)-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**40**)

wurde nach Arbeitsvorschrift **B 2** aus **39** und TPDBO in 50 ml Lösungsmittel hergestellt und mit wenig Lösungsmittel, Ether und Petrolether gewaschen: feine weiße Kristalle.

AUSBEUTE: 88 % d.Th.

SCHMP.: 206 - 207 °C

$C_{16}H_{18}BNO_3$ (283.1)

Ber. C 67.88 H 6.41 N 4.95
Gef. C 67.75 H 6.38 N 4.93

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3415 (O-H-Val.), 3140 (N-H-Val.), 1730 mit Schulter bei 1705 (C=O-Val.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.0 - 7.7 (m, 10 H, aromat. H), 4.6 - 5.2 (m, 1 H, -NH-, austauschbar), 3.5 - 3.9 (m(q), 4 H), 3.1 - 3.5 (m, 1 H + H_2O, -OH, austauschbar), 2.8 - 3.1 (m(d), 1 H), 2.0 - 2.6 (m(q), 1 H + Lsgm.)

FD-MASSENSPEKTRUM (10 mA): *m/e* = 283 ($M^{\cdot+}$), 206 (M - 77)

1.2 Thioanaloge Hydroxyaminoverbindungen und Derivate

1.2.1 Aminothiole

Versuch zur Darstellung von 2,2-Diphenyl-1-thia-3-azonia-2-boratocyclopentan (**44**)

2-Aminoethanthiol (**43**) und TPDBO wurden nach Vorschrift **C** umgesetzt: weißes amorphes Pulver, das sich schnell gelbräunlich verfärbt.

AUSBEUTE: 36 % d.Th.

SCHMP.: 166 - 169 °C (Zers.)

$C_{14}H_{16}BNS$ (241.2)

MASSENSPEKTRUM (60 °C): *m/e* = 241, 152 (Bis(2-aminoethyl)disulfid (**45**): $C_4H_{12}N_2S_2$ (152.3))

Umsetzung von 2-Dimethylaminoethanthiol-hydrochlorid (**47** · HCl) mit Flavognost® (**4**)

425 mg (3 mmol) **47** · HCl und 675 mg (3 mmol) **4** wurden in 50 ml Methanol 3 h unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt. Nach dem das Lösungsmittel fast abgezogen worden war, fiel ein graues Produkt an, das mit Methanol gewaschen wurde.

AUSBEUTE: ~ 100 % d.Th. (Bis(2-dimethylaminoethyl)disulfid-dihydrochlorid (**48**))

DC: einheitlich; Rf = 0.82 (FM IV)

SCHMP.: 235 - 236 °C; Lit.[67]: 232 - 234 °C

$C_8H_{20}N_2S_2 \cdot 2\ HCl$ (281.3)

Ber. C 34.16 H 7.88 N 9.96
Gef. C 33.86 H 7.79 N 9.80

Versuch zur Darstellung von 2,2-Diphenyl-1-thia-3-azonia-2-boratoindan (**50**)

2-Aminobenzolthiol (**49**) und TPDBO wurden nach Arbeitsweise **C** zur Reaktion gebracht: weißes amorphes Pulver, das sich schnell gelb färbt.

AUSBEUTE: 26 % d.Th.

SCHMP.: 177 - 180 °C (Zers.)

$C_{18}H_{16}BNS$ (289.2)

MASSENSPEKTRUM (35 °C): *m/e* = 289, 248 (Bis(2-aminophenyl)disulfid (**51**): $C_{12}H_{12}N_2S_2$ (248.2))

---

67 G.I.PUSTOSHKIN, J.Org.Chem. USSR **4**, 761 (1968).

Beim Versuch, die verunreinigte Substanz **50** aus Methanol/Ether/Petrolether umzukristallisieren, fielen gelbe Kristalle an.

AUSBEUTE: 10 % d.Th. (**51**)

DC: einheitlich; Rf = 0.85 (FM IV)

SCHMP.: 90 - 92 °C; Lit.[68]: 93 °C

$C_{12}H_{12}N_2S_2$ (248.4)

Ber. C 58.03 H 4.87 N 11.28
Gef. C 57.87 H 4.96 N 11.19

2,2-Diphenyl-1-thia-3-azonia-2-boratocyclopentan-4-carbonsäure-methylester (**54**)

wurde aus L-Cystein-methylester (**52**) und TPDBO nach Methode **C** dargestellt: weißes amorphes Pulver.

AUSBEUTE: ~ 33 % d.Th.

SCHMP.: 161 - 162 °C (Zers.)

$C_{16}H_{18}BNO_2S$ (299.2)

Ber. C 64.23 H 6.06 N 4.68
Gef. C 64.16 H 6.15 N 4.73

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3205 und 3135 (N-H-Val.), 1730 (C=O-Val.), 1555 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM: s.theor.Teil

MASSENSPEKTRUM (60 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 299 (M^+, 6), 222 (M - 77, 98), 162 (100)

2,2-Diphenyl-1-thia-3-azonia-2-boratocyclopentan-4-carbonsäure-ethylester (**55**)

wurde aus L-Cystein-ethylester (**53**)und TPDBO nach Arbeitsvor-

68 R.MÖHLAU, H.BEYSCHLAG und H.KÖHRES, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **45**, 131 (1912).

schrift **C** dargestellt: weißes amorphes Pulver.

AUSBEUTE: ~ 25 % d.Th.

SCHMP.: 126 - 128 °C (Zers.)

$C_{17}H_{20}BNO_2S$ (313.2)

Ber. C 65.19 H 6.44 N 4.47
Gef. C 64.89 H 6.59 N 4.68

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3155 (N-H-Val.), 1735 (C=O-Val.), 1540 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 6.9 - 7.9 (m, 11 H, 10 aromat. H, 1 $-NH_2$, 1 H austauschbar), 5.9 - 6.9 (m, 1 H, 1 1 $-NH_2$, austauschbar), 3.0 - 4.4 (q, J = 7 Hz, $-CH_2-CH_3$ und m, $-CH-$, 3 H + H_2O), 2.7 - 3.0 (d, J = 8 Hz, 2 H, $-CH_2-SH$; nach D_2O-Austausch m), 1.0 - 1.4 (t, J = 7 Hz, 3 H, $-CH_3$; Doppelsignal mit $\Delta\nu$ = 1.5 Hz im Verhältnis 1 : 4 tieffeld- zu hochfeldverschobener Komponente, nach D_2O-Austausch 1 : 1) Die hochfeldverschobenen Signale sind dem geschlossenen Chelat, die Tieffeldbanden dem hydrolysierten Komplex zuzuordnen, da ihr Anteil bei D_2O-Zugabe deutlich zunimmt.

MASSENSPEKTRUM (50 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 312 (M - 1, 3), 236 (M - 77, 49), 105 (100)

Die Cysteinester **52** und **53** wurden zu den Umsetzungen aus ihren Hydrochloriden durch Versetzen mit 10proz. K_2CO_3-Lösung und Ausschütteln mit $CHCl_3$ gewonnen.

1.1.2 Aminocarbonsäuren mit Thiolgruppe

4-Mercaptomethyl-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**58**)

wurde in 100 ml Lösungsmittel aus L-Cystein (**57**) und TPDBO nach Arbeitsweise **B 2** dargestellt und mit wenig Lösungsmittel,

Ether und Petrolether gewaschen: weißes amorphes Pulver.

AUSBEUTE: 70 % d.Th.

SCHMP.: 216 - 217 °C; Lit.[21]: 220 - 221 °C
Lit.[22]: 210 °C

$C_{15}H_{16}BNO_2S$ (285.2)

Ber. C 63.18 H 5.66 N 4.91
Gef. C 63.11 H 5.60 N 4.81

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3175 (N-H-Val.), 2915 ((S-) C-H-Val.), 2555 (S-H-Val.), 1715 (C=O-Val.), 1570 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 6.9 - 7.8 (m, 11 H, 10 aromat. H, 1 $-NH_2$, 1 H austauschbar), 6.2 - 6.9 (m(t), 1 H, 1 $-NH_2$, austauschbar), 3.5 - 4.1 (m, 1 H, $-\dot{C}H-$), 2.6 - 3.5 (m(d), 3 H + H_2O, $-CH_2-SH$, 1 H austauschbar; nach D_2O-Austausch d, J = 6 Hz)

MASSENSPEKTRUM (120 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 285 ($M^{\dagger}$, 15), 208 (M - 77, 31), 180 (M - 105, 23), 161 (100)

4-(1-Mercapto-1-methylethyl)-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**60**)

Die Darstellung erfolte analog Vorschrift **B 2** in 150 ml Lösungmittel aus D-2,2-Dimethylcystein (**59**) und TPDBO, wobei das Chelat zum Teil nach dem Auflösen der Aminosäure als weißes schuppiges Produkt ausfiel. Nach dem Einengen des Reaktionsansatzes wurde mit wenig Lösungsmittel, Ether und Petrolether gewaschen.

AUSBEUTE: 85 % d.Th.

SCHMP.: 255 - 256 °C

$C_{17}H_{20}BNO_2S$ (313.2)

Ber. C 65.19 H 6.44 N 4.47
Gef. C 65.27 H 6.45 N 4.21

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3215 und 3180 (N-H-Val.), 2560 (S-H-Val.), 1695 (C=O-Val.), 1570 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.2 - 7.9 (m, 11 H, 10 aromat. H, 1 $-NH_2$, 1 H austauschbar), 5.7 - 6.3 (m(t), 1 H, 1 $-NH_2$, austauschbar), 3.6 - 4.0 (q, J_1 = 7 Hz, J_2 = 10 Hz, 1 H, -CH-; nach D_2O-Austausch s), 3.4 (s, 1 H, -SH, austauschbar), 1.7 (s, 3 H, $-CH_3$), 1.6 (s, 3 H, $-CH_3$)

MASSENSPEKTRUM (200 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 313 (M^+, 37), 285 (M - 28, 3), 236 (M - 77, 26), 158 (100)

1.2.3 S-Alkylcysteine

4-Methylthiomethyl-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**63**)

wurde in 100 ml Lösungsmittel nach Methode **B 2** aus L-S-Methylcystein (**61**) und TPDBO hergestellt: weiße flockige Nadeln aus Methanol.

AUSBEUTE: 84 % d.Th.

SCHMP.: 229 - 230 °C

$C_{16}H_{18}BNO_2S$ (299.2)

Ber. C 64.23 H 6.06 N 4.68
Gef. C 63.93 H 6.09 N 4.60

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3190 (N-H-Val.), 2920 ((S-) C-H-Val.), 1690 (C=O-Val.), 1595 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM: s.theor.Teil

MASSENSPEKTRUM (35 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 299 (M^+, 20), 271 (M - 28, 10), 222 (M - 77, 30), 194 (M - 105, 46), 90 (M - 209, 97), 61 (100)

4-Ethylthiomethyl-2,2-diphenyl-1-oxa-3-azonia-2-boratocyclopentan-5-on (**64**)

wurde in 100 ml Lösungsmittel nach Arbeitsvorschrift **B 2** aus L-S-Ethylcystein (**62**) und TPDBO dargestellt: weiße Nadeln aus Methanol.

AUSBEUTE: 84 % d.Th.

SCHMP.: 224 - 225 °C

$C_{17}H_{20}BNO_2S$ (313.2)

Ber. C 65.19 H 6.44 N 4.47
Gef. C 65.18 H 6.48 N 4.39

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3170 (N-H-Val.), 2925 ((S-) C-H-Val.), 1710 (C=O-Val.), 1575 (N-H-Def.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 7.0 - 8.0 (m, 11 H, 10 aromat. H, 1 $-NH_2$, 1 H austauschbar), 6.4 - 7.0 (m(t), 1 H, 1 $-NH_2$, austauschbar), 3.4 - 4.0 (m(p), 1 H, $-\dot{C}H-$), 2.8 - 3.1 (m(t), 2 H, $-C\underline{H}_2-\dot{C}H-$), 2.4 - 2.8 (m(q), J = 7.5 Hz, 2 H + Lsgm., $-C\underline{H}_2-CH_3$), 1.0 - 1.4 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, $-CH_3$)

MASSENSPEKTRUM (35 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 313 (M^+, 22), 285 (M - 28, 10), 236 (M - 77, 37), 208 (M - 105, 62), 104 (M - 209, 89), 75 (100)

1.3. 2,2'-Sulfinyldiethanol (**66**) und Hydroxysulfone

Herstellung von **66**

erfolgte nach[30].

DC: einheitlich; Rf = 0.36 (FM II)

SCHMP.: 111 °C; Lit.[30]: 111 °C

2,2'-Sulfonyldiethanol (**67**)

wurde nach[31] dargestellt.

DC: einheitlich, Rf = 0.43 (FM II)

SCHMP.: 48 - 50 °C; Lit.[31]: 50 °C

$C_4H_{10}O_4S$ (154.2)

Ber. C 31.16 H 6.54
Gef. C 30.51 H 6.44

Versuche zur Umsetzung von **66** bzw. Hydroxysulfonen mit TPDBO

Es wurde die Arbeitsmethode **A** angewendet; im Fall von **66** wurde die Ausgangsverbindung isoliert, während bei den Hydroxysulfonen kein kristallines Produkt erhalten werden konnte.

1.4 Aminosulfonsäuren

Da die Aminosulfonsäuren wegen ihrer schlechten Löslichkeit nicht nach Arbeitsvorschrift **B 2** in die Reaktion mit TPDBO eingesetzt werden konnte, wurde nach Methode **B 3** gearbeitet. Es konnte kein kristallines Produkt isoliert werden.

2 VERSUCH DER CYCLISIERUNG VON LOBELIN MIT TETRAPHENYLDIBOROXID

2.1 Piperidin-2-alkohole

1-Methylpiperidin-2-ethanol (**75**)

wurde analog[32] nach Arbeitsvorschrift[69] hergestellt. Dabei war zu bemerken, daß ausreichend lange (ca. 12 h) im siedenden Wasserbad erhitzt werden mußte, da es sonst zur Bildung eines Oxazinderivats entsprechend[70] kommt.
Die Herstellungsweise nach[71] mit Methyliodid führt nur zu einem

69 Organikum, 15. Aufl., S. 613f., VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.

70 W.L.NELSON, J.Heterocycl.Chem. **5**, 231 (1968).

71 C.S.MARVEL und R.S.SHELTON, J.Am.Chem.Soc. **51**, 915 (1929).

teilalkylierten Endprodukt.

DC: einheitlich; Rf = 0.57 (FM IV)

SDP.$_{0.3}$: 71 - 72 °C; Lit.[32]: 63 - 66 °C

n_D^{20}: 1.4839; Lit.[32]: n_D^{25}: 1.4833

Es wurde da Hydrochlorid hergestellt, das sich als hygroskopisch erwies: fast weiße, an der Luft zerfließende Kristalle.

SCHMP.: 75 - 77 °C

$C_8H_{17}NO \cdot HCl$ (179.7)

Ber. C 53.47 H 10.10 N 7.80
Gef. C 53.17 H 10.15 N 7.97

9,9-Diphenyl-8-oxa-1-azonia-9-boratobicyclo[4.3.0]nonan (**78**)

wurde nach Arbeitsweise **A** aus Piperidin-2-methanol (**76**) und TPDBO hergestellt: weiße Kristalle aus Methanol/Ether 1 + 3.

AUSBEUTE: 93 % d.Th.
Zur Analyse wurde 12 h bei 60 °C i.Vac. getrocknet.

SCHMP.: 171 - 172 °C

$C_{18}H_{22}BNO$ (279.2)

Ber. C 77.44 H 7.94 N 5.02
Gef. C 77.36 H 8.00 N 4.96

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3160 (N-H-Val.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM: s.theor.Teil

MASSENSPEKTRUM (50 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 278 (M - 1, 6), 202 (M - 77, 100), 98 (M - 181, 30)

2,2-Diphenyl-3-oxa-1-azonia-2-boratobicyclo[4.4.0]decan (**79**)

wurde nach Vorschrift **A** aus Piperidin-2-ethanol (**77**) und TPDBO dargestellt: weiße Kristalle aus Methanol/Ether 1 + 3.

AUSBEUTE: 88 % d.Th.

SCHMP.: 168 - 169 °C

$C_{19}H_{24}BNO$ (293.2)

Ber. C 77.83 H 8.25 N 4.78
Gef. C 77.86 H 8.28 N 4.70

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3200 (N-H-Val.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.0 - 7.6 (m, 10 H, aromat. H), 3.8 - 4.1 (q, J_1 = 2 Hz, J_2 = 8 Hz, 2 H, $-CH_2-O-$), 3.3 - 3.8 und 2.4 - 3.3 (m, 1 H, m, 3 H, $-\dot{C}H-$ und $-CH_2-NH-$, 1 H bei 2.4 - 3.3 austauschbar), 1.0 - 2.4 (m, 8 H, 4 $-CH_2-$)

MASSENSPEKTRUM (60 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 292 (M - 1, 7), 216 (M - 77, 100), 112 (M - 181, 9)

2.2 Piperidin-1-alkohole

1,1-Diphenyl-2-oxa-5-azonia-1-boratospiro[4.5]decan (**82**)

wurde nach Arbeitsweise **B 1** bei 2stdg. Rühren aus 2-Piperidinoethanol (**80**) und TPDBO gewonnen: große weiße Kristalle aus Methanol/Ether 1 + 3.

AUSBEUTE: 91 % d.Th.
Zur Analyse wurde die Substanz pulverisiert und 3 d bei 60 °C i. Feinvac. getrocknet.

SCHMP.: 142 - 144 °C

$C_{19}H_{24}BNO$ (293.2)

Ber. C 77.83 H 8.25 N 4.78
Gef. C 77.70 H 8.26 N 4.67

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.5 - 8.0 (m, 4 H, aromat. H, in 2,6-Stellung), 7.0 - 7.5 (m, 6 H, aromat. H, in 3,4,5-Stellung), 4.0 - 4.4 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, $-CH_2-O-$), 2.5 - 3.1 (m(q), 6 H, 3 $-CH_2-\dot{N}-$), 1.2 - 1.8 (s, 6 H, 3 $-CH_2-$)

MASSENSPEKTRUM (80 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 292 (M - 1, 3), 216 (M - 77, 5), 98 (100)

1,1-Diphenyl-2-oxa-6-azonia-1-boratospiro[5.5]undecan (**83**)

wurde nach Arbeitsvorschrift **A** aus 3-Piperidinopropanol (**81**) und TPDBO hergestellt: fast amorphes weißes Produkt, das sich langsam, nach dem Trocken schnell, über gelb nach braun verfärbt.

AUSBEUTE: 76 % d.Th.
Zur Analyse wurde 2 h bei 40 °C i.Feinvac. getrocknet.

SCHMP.: 65 - 67 °C

$C_{20}H_{26}BNO$ (307.3)

Ber. C 78.19 H 8.53 N 4.56
Gef. C 77.34 H 8.44 N 4.45

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.5 - 7.8 (m, 4 H, aromat. H in 2,6-Stellung), 7.1 - 7.5 (m, 6 H, aromat. H, in 3,4,5-Stellung), 3.9 - 4.2 (t, J = 6.5 Hz, 2 H, $-CH_2-O-$), 2.2 - 2.8 (m(q), 6 H, 3 $-CH_2-\dot{N}-$), 1.2 - 2.1 (verdecktes p, Schwerpunkt 1.8, J = 6.5 Hz, s, Schwerpunkt 1.4, 8 H, 4 $-CH_2-$)

MASSENSPEKTRUM (90 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 306 (M - 1, 6), 98 (100)

Ungetrocknet enthält die Substanz 1 mol Methanol.

SCHMP.: 103 - 105 °C

$C_{20}H_{26}BNO \cdot CH_3OH$ (339.3)

Ber. C 74.34 H 8.91 N 4.13
Gef. C 74.40 H 9.05 N 4.10

3-Piperidinopropanol (**81**)

wurde in Anlehnung an[33] dargestellt.

9.46 g (100 mmol) 3-Chlorpropanol (**84**) und 17.40 g (200 mmol) Piperidin wurden im Wasserbad 1 h erhitzt. Der entstandene Kristallbrei wurde mit 200 ml Ether in drei Teilen extrahiert und die vereinigten Auszüge mit Kaliumhydroxid getrocknet. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurde fraktioniert.

AUSBEUTE: 64 % d.Th.

DC: einheitlich; Rf = 0.71 (FM IV)

SDP.$_{0.8}$: 71.5 - 72.5 °C; Lit.[33]: Sdp.$_{759}$: 225 - 228 °C

Es wurde das Hydrochlorid hergestellt: kleine weiße Nadeln.

SCHMP.: 156 - 158 °C; Lit.[33]: 151 °C

$C_8H_{17}NO \cdot HCl$ (179.7)

Ber. C 53.47 H 10.10 N 7.80
Gef. C 53.67 H 9.93 N 7.78

1,1-Diphenyl-2-piperidinoethanol (**93**)

Zu einer Lösung von 18.13 g (100 mmol) Phenylmagnesiumbromid in 50 ml absol. Ether, hergestellt aus 2.43 g (100 mmol) Mg und 15.70 g (100 mmol) Phenylbromid, wurden unter Eiskühlung tropfenweise 80.30 g (90 mmol) 2-Piperidinoacetophenon (**92**) nach[35] in 150 ml absol. Ether unter Rühren zugefügt. Nach Beendigung der Zugabe wurde 12 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 200 ml gesättigter NH_4Cl-Lösung hydrolysiert. Die wäßrige Lösung wurde mit 150 ml CH_2Cl_2 in drei Teilen ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Auszüge mit 100 ml 10proz. $NaHCO_3$-Lösung gewaschen. Nach dem Trocknen über Na_2SO_4 wurde das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand fraktioniert, wobei unter Zersetzung eine braune ölige Flüssigkeit erhalten wurde.

SDP.$_{0.5}$: 172 - 173 °C

Das Destillat wurde sofort in das Hydrochlorid überführt: große durchscheinende Kristalle.

AUSBEUTE: 24 % d.Th.

DC: einheitlich; Rf = 0.62 (FM III)

SCHMP.: 231 - 233 °C (Zers.)

$C_{19}H_{23}NO \cdot HCl$ (317.9)

Ber. C 71.80 H 7.61 N 4.41
Gef. C 71.78 H 7.65 N 4.27

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3290 (O-H-Val.), 1440 (N-H-Def.)

MASSENSPEKTRUM (100 °C): *m/e* = 280 (M-1) (**93**: $C_{19}H_{23}NO$ (281.4) aus **93** · HCl)

Die durch Versetzen des Hydrochlorids mit 10proz. K_2CO_3-Lösung und Ausschütteln mit $CHCl_3$ erhaltene Base **93** konnte nicht zur Kristallisation gebracht werden.

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 6.9 - 7.8 (m, 10 H, aromat. H), 6.3 - 6.8 (m, 1 H, -OH, austauschbar), 3.5 (s, 2 H, $-\dot{C}-CH_2-\dot{N}-$), 2.2 - 2.7 (m(d), 4 H, 2 $-CH_2-\dot{N}-$), 1.1 - 1.8 (s, 6 H, 3 $-CH_2-$)

1,1,3,3-Tetraphenyl-2-oxa-5-azonia-1-boratospiro[4.5]decan (**94**)

Die Darstellung erfolgte aus **93** und TPDBO nach Arbeitsweise **A**, wobei sich das Chelat schon zum Teil vor dem Abziehen des Lösungsmittels abschied: gelbweiße Kristalle aus Methanol.

AUSBEUTE: ~ 73 % d.Th.

SCHMP.: 264 - 266 °C (Zers.)

$C_{31}H_{32}BNO$ (445.4)

Ber. C 83.60 H 7.24 N 3.15
Gef. C 83.34 H 7.37 N 3.09

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ($CDCl_3$): δ/ppm = 7.5 - 7.9 (m, 8 H, aromat. H in 2,6-Stellung), 6.9 - 7.5 (m, 12 H, aromat. H in 3,4,5-Stellung), 4.0 (s, 2 H, $-\dot{C}-CH_2-\dot{N}-$), 1.9 - 3.4 (m, 4 H, 2 $-CH_2-\dot{N}-$), 0.9 - 1.9 (m, 6 H, 3 $-CH_2-$)

MASSENSPEKTRUM (220 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 445 (M^+, 5), 368 (M - 77, 100), 264 (M - 181, 55)

1-Phenyl-3-piperidinoethanol (**106**)

wurde nach[36,37] hergestellt.

DC: einheitlich; Rf = 0.51 (FM III)

SCHMP.: 64 - 66 °C; Lit.[36]: 68 - 69 °C
Lit.[37]: 64 - 66 °C

Versuch zur Darstellung von 1,1,3-Triphenyl-2-oxa-6-azonia-boratospiro[5.5]undecan (**107**)

106 wurde mit TPDBO nach Arbeitsweise **B 1** unter 2stdg. Rühren und Methode **A** behandelt; er konnte in beiden Fällen kein kristallines Produkt erhalten werden.
Daraufhin wurde **106** mit "feuchtem Triphenylbor" nach[38] umgesetzt: gelblichweiße kleine Kristalle. Beim Versuch, aus Ethanol umzukristallisieren, löste sich die Substanz, konnte aber nicht wieder zur Kristallisation gebracht werden.

AUSBEUTE: 1.50 g; Lit.[38]: 1.51 g

SCHMP.: 168 - 170 °C, Lit.[38]: 198 - 200 °C

$C_{26}H_{30}BNO$ (383.4) (Diphenylborchelat **107**)

Ber. C 81.46 H 7.89 N 3.65; Lit.[38] C 81.08 H 7.85 N 3.64
Gef. C 80.97 H 7.88 N 3.65

$C_{14}H_{21}NO \cdot C_{18}H_{15}B$ (461.5) (Triphenylboraddukt **108**)

Ber. C 83.29 H 7.86 N 3.04
Gef. C 82.96 H 7.89 N 3.04

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3425 (O-H-Val.)

^{1}H-NMR-SPEKTRUM ([D_6]DMSO): δ/ppm = 6.8 - 7.6 (m, 20 H, aromat. H), 4.4 - 5.1 (m, 2 H + H_2O, -$\overset{|}{C}$H-OH, 1 H austauschbar; nach D_2O-Austausch t, J = 5 Hz), 2.0 - 2.8 (m, 6 H + Lsgm., 3 -CH_2-$\overset{|}{N}$-), 1.0 - 2.0 (m, 8 H, 4 -CH_2-)

MASSENSPEKTRUM (100 °C): *m/e* = 242 (M^+) (Triphenylbor: $C_{18}H_{15}B$ (242.1)), 219 (**106**: $C_{14}H_{21}NO$ (219.3))

3 KONFIGURATIONSBESTIMMUNG DER ISOMEREN PERHYDROCHINOLIZIN-1-OLE MITTELS DIPHENYLBORKOMPLEXEN

trans-Perhydrochinolizin-1(a)-ol und -1(e)-ol (**113** und **114**)

Die Darstellung erfolgte analog[43-46], die Trennung der Stereoisomeren sc nach[47].

SÄULE: Länge: 70 cm; Durchmesser: 5 cm; Sorbens: Kieselgel der Fa. Merck 0.063 - 0.2 mm; Eluationsmittel: Methanol

Es wurden jeweils 8 - 10 g Substanzgemisch über 600 g Kieselgel in 50-ml-Fraktionen getrennt; Mischfraktionen wurden nicht aufgearbeitet.

AUSBEUTE: ~ 80 % d.Th. (**113** : **114** = 1 : 1)

DC: **113**: einheitlich; Rf = 0.08 (FM I)
114: einheitlich; Rf = 0.25 (FM I)

Die erhaltenen Aminoalkohole wurden in die Hydrochloride überführt.

DC: **113** · HCl: einheitlich; Rf = 0.48 (FM III); 0.45 (FM IV)
114 · HCl: einheitlich; Rf = 0.55 (FM III); 0.60 (FM IV)

SCHMP.: **113** · HCl: 209 - 211 °C
114 · HCl: 226 - 228 °C

Die Identität der Aminoalkohole und ihrer Hydrochloride wurde dc mit Referenzsubstanzen[43,44] nachgewiesen.

DC: FM I, III, IV

1(a)-Hydroxy-*trans*-, 1(e)-Hydroxy-*trans*- und 1(a,e)-Hydroxy-*cis*-perhydrochinolizin-5-oxid (**116**, **117** und **118**)

Auf die aus den Hydrochloriden freigesetzte Basen **113** und **114**

ließ man die 5fache Menge 30proz. H_2O_2-Lösung[51] bei Raumtemperatur 24 h einwirken. Dann wurde mit wenig Wasser verdünnt und mit K_2CO_3 gesättigt, anschließend mit $CHCl_3$ erschöpfend ausgeschüttelt. Aus $CHCl_3$ wurde mit Ether mehrmals umgefällt: gelblichweiße amorphe bis kleinkristalline Substanzen, die sich beim Aufbewahren langsam braun färben.

AUSBEUTE: ~ 75 % d.Th.

Ansatz Aminoalkohol **113**

DC: einheitlich (**116**) (FM III, IV)

Ansatz Aminoalkohol **114**

DC: zwei Substanzen (**117** und **118**) (FM III, IV)

Die Aminoxide **117** und **118** wurden sc getrennt.

SÄULE: Länge: 50 cm; Durchmesser: 3 cm; Sorbens: Kieselgel der Fa. Merck 0.063 - 0.2 mm; Eluationsmittel: Ethanol/Chloroform/konz.Ammoniak 12 + 12 + 1

Es wurde jeweils 2 g Substanzgemisch über 150 g Kieselgel in 50-ml-Fraktionen getrennt; Mischfraktionen wurden nicht aufgearbeitet. Aus $CHCl_3$ wurden mit Ether die Aminoxide kristallisiert.

AUSBEUTE: ~ 85 % d.Th. (**117** : **118** = 1 : 1)

DC: einheitlich (FM III)

116

DC: Rf = 0.35 (FM III); 0.46 (FM IV)

SCHMP.: 205 °C (Zers.)

$C_9H_{17}NO_2$ (171.2)

Ber. C 63.13 H 10.01 N 8.18
Gef. C 62.84 H 10.01 N 8.20

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 930 (N-O-Val.)

117

DC: Rf = 0.27 (FM III); 0.30 (FM IV)

SCHMP.: 209 - 210 °C (Zers.)

$C_9H_{17}NO_2 \cdot H_2O$ (189.3)

Ber. C 57.12 H 10.12 N 7.40
Gef. C 57.72 H 9.83 N 7.35

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 945 (N-O-Val.)

118

DC: Rf = 0.30 (FM III); 0.38 (FM IV)

SCHMP.: 164 - 166 °C (Zers.)

$C_9H_{17}NO_2 \cdot H_2O$ (189.3)

Ber. C 57.12 H 10.12 N 7.40
Gef. C 57.70 H 9.79 N 7.48

IR-SPEKTRUM: $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 955 (N-O-Val.)

IR-SPEKTREN (CCl_4): ~ 10^{-3} M, Schichtdicke 2 cm, s.theor.Teil

^{1}H-NMR-SPEKTREN: s.theor.Teil

MASSENSPEKTREN (35 °C): *m/e* = 171 ($M^{\ddagger}$), 154 (M - 17) bei allen Aminoxiden

Es wurden die Hydrochloride der Aminoxide hergestellt: amorphe bis kleinkristalline gelblichweiße Substanzen (*Tabelle 4*).

DC: einheitlich (FM III, IV); es ergaben sich dieselben Rf-Werte wie bei den Aminoxiden.

Tabelle 4:

	Schmp./°C	Elementaranalysen $C_9H_{17}NO_2 \cdot HCl$ (207.7)		
		Ber. C 52.05	H 8.74	N 6.74
116 · HCl	156 - 157 (Zers.)	Gef. C 51.97	H 8.63	N 6.75
117 · HCl	189 - 190 (Zers.)	Gef. C 52.07	H 8.67	N 6.48
118 · HCl	167 - 168 (Zers.)	Gef. C 51.80	H 8.54	N 6.63

^{1}H-NMR-SPEKTREN: s.theor.Teil

Reduktion der Aminoxide mit Triphenylphosphin

Die Aminoxide wurden in Eisessig mit wenig Triphenylphosphin versetzt und einige Minuten zum Sieden erhitzt[52]. Dann wurde dc untersucht, nachdem der Eisessig nach dem Auftragen der Substanzen abgedampft worden war. Die Detektion erfolgte mit DRAGENDORFF's Reagenz nach[72], wobei sich die Aminoxide violett, die Aminoalkohole rot färbten. Aus dem Aminoxid **116** entstand der Aminoalkohol **113**, aus **117** und **118** der Aminoalkohol **114**.

DC: FM III, IV

Diphenylborchelate **119** und **120**

Die Darstellung erfolgte nach Arbeitsvorschrift **D** aus 1(a)-Hydroxy-*trans*- und 1(a,e)-Hydroxy-*cis*-perhydrochinolizin-5-oxid (**116** und **118**) mit TPDBO: kleine weiße Kristalle aus Ethanol/Chloroform mit Ether.

AUSBEUTE: ~ 100 % d.Th.

---

72 H.THIES und F.W.REUTHER, Naturwissenschaften **41**, 230 (1954).

119

DC: einheitlich; Rf = 0.41 (FM III)

SCHMP.: 150 - 152 °C (Zers.)

$C_{21}H_{26}BNO_2$ (335.3)

Ber. C 75.24 H 7.82 N 4.18
Gef. C 75.30 H 7.61 N 4.25

MASSENSPEKTRUM (150 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 334 (M - 1, 3), 318 (M - 17, 2), 258 (M - 77, 12), 242 (M - 93, 5), 154 (M - 181, 29), 136 (M - 198 - 1, 31), 83 (100)

120

DC: einheitlich; Rf = 0.41 (FM III)

SCHMP.: 155 - 157 °C (Zers.)

$C_{21}H_{26}BNO_2$ (335.3)

Ber. C 75.24 H 7.82 N 4.18
Gef. C 75.05 H 7.84 N 4.00

MASSENSPEKTRUM (100 °C): *m/e* = 334 (M - 1); Fragmentierung analog **119**

^{1}H-NMR-SPEKTREN: s.theor.Teil

4 VERGLEICHENDE VERSUCHE ZUR UMSETZUNG DER WICHTIGSTEN ALKALOIDE DER CHINARINDE UND DEREN AMINOXIDE MIT TETRAPHENYLDIBOROXID

Chinin- und Chinidin-1-oxid (**131** und **132**) und Cinchonidin- und Cinchonin-1-oxid (**133** und **134**)

Die Darstellung erfolgte analog der Vorschrift zur Herstellung

von **131** nach[56] aus Chinin (**125**), Chinidin (**126**), Cinchonidin (**127**) und Cinchonin (**128**). Nach dem Umkristallisieren oder Umfällen wurden amorphe bis kleinkristalline gelblichweiße Substanzen erhalten.

131

Es wurde aus Aceton umkristallisiert und einmal aus wenig $CHCl_3$ mit Ether umgefällt.

DC: einheitlich; Rf = 0.39 (FM III)

SCHMP.: 183 - 184 °C (Zers.); Lit.[56]: 195 - 196 °C†
Lit.[73]: 188 °C†
Lit.[58]: 196 °C†

† Die Aminoxide sind ohne Kristallwasser beschrieben.

$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 0.5\ H_2O$ (348.9)

Ber. C 68.85 H 7.22 N 8.03
Gef. C 68.84 H 7.26 N 7.93

132

Umkristallisation erfolgte aus Ethanol, wonach die Substanz 1 mol Ethanol enthält.

DC: einheitlich, Rf = 0.44 (FM III)

SCHMP.: 204 - 205 °C (Zers.); Lit.[56]: 205 °C†
Lit.[58]: 204 °C†

† Die Aminoxide sind ohne Kristallethanol beschrieben.

$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot C_2H_5OH$ (386.5)

Ber. C 68.37 H 7.82 N 7.25
Gef. C 68.00 H 7.73 N 7.28

Es wurde einmal aus $CHCl_3$ mit Ether umgefällt.

SCHMP.: 204 - 205 °C (Zers.)

---

73 M.FREREJAQUE, C.R.Acad.Sci. **185**, 1052 (1927)
[C. **1928** (I), 519].

$C_{20}H_{24}N_2O_3$ (340.4)

Ber. C 70.57 H 7.11 N 8.23
Gef. C 70.44 H 7.17 N 8.12

133

Aus wenig Aceton wurde nach Zusatz von Ethanol umkristallisiert; zur Analyse wurde 2 h bei 60 °C i.Feinvac. getrocknet.

DC: einheitlich; Rf = 0.42 (FM III)

SCHMP.: 194 - 195 °C (Zers.); Lit.[58]: 194 °C†
† Die Substanz ist mit 2.5 mol Kristallwasser beschrieben.

$C_{19}H_{22}N_2O_2$ (310.4)

Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.03
Gef. C 73.11 H 7.27 N 9.07

134

Das Aminoxid wurde, wie unter 133 beschrieben, gereinigt und getrocknet.

DC: einheitlich; Rf = 0.41 (FM III)

SCHMP.: 181 - 182 °C (Zers.), Lit.[57,58]: 186 °C

$C_{19}H_{22}N_2O_3$ (310.4)

Ber. C 73.52 H 7.14 N 9.03
Gef. C 73.15 H 7.40 N 9.01

Von den Aminoxiden wurden die Dihydrochloride hergestellt, von denen die des Chinin-, Chinidin- und Cinchonidin-1-oxids mit 1 mol Wasser kristallisieren (*Tabelle 5*).

DC: einheitlich (FM III)

Tabelle 5

	Schmp.	Elementaranalysen
131 · 2 HCl	159 - 161 °C (Zers.) Lit.[56]: 138 - 140 °C, getr.b. 110 °C† (gelbe Kristalle, hygroskopisch)	$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$ (431.4) Ber. C 55.69 H 6.54 N 6.49 Gef. C 55.44 H 6.21 N 6.37
132 · 2 HCl	159 - 161 °C (Zers.) (gelbliche kleinkristalline Substanz, hygroskopisch)	$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$ (431.4) Ber. C 55.69 H 6.54 N 6.49 Gef. C 55.70 H 6.23 N 6.24
133 · 2 HCl	166 - 168 °C (Zers.) (weiße Kristalle)	$C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 2\ HCl \cdot H_2O$ (401.3) Ber. C 56.86 H 6.53 N 6.98 Gef. C 56.68 H 6.07 N 7.12
134 · 2 HCl	185 - 187 °C (Zers.) (weiße Kristalle)	$C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 2\ HCl$ (383.3) Ber. C 59.54 H 6.31 N 7.31 Gef. C 59.43 H 6.40 N 7.26

† Das kristallwasserfreie Produkt, wie bei[56] beschrieben, konnte nicht erhalten werden.

Die Diperchlorate der Aminoxide wurden analog der Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Hydrochloride mit konz. Perchlorsäure gewonnen, wobei nur das Diperchlorat des Chinin-1-oxids 1 mol Kristallwasser bindet: hellgelbe kleinkristalline Substanzen (**131** · 2 $HClO_4$ und **132** · 2 $HClO_4$) bzw. weiße bis gelbliche Kristalle (**133** · 2 $HClO_4$ und **134** · 2 $HClO_4$) (*Tabelle 6*).

DC: einheitlich (FM III)

Tabelle 6

	Schmp.	Elementaranalysen
131 · 2 $HClO_4$	191 - 193 °C (Zers.)	$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 2\ HClO_4 \cdot H_2O$ (559.4)
	Lit.[56]: 193 °C,	Ber. C 42.95 H 5.05 N 5.01
	ohne Kristallwasser	Gef. C 42.93 H 4.86 N 4.95
132 · 2 $HClO_4$	203 - 205 °C (Zers.)	$C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot 2\ HClO_4$ (541.3)
	(hygroskopisch)	Ber. C 44.38 H 4.84 N 5.18
		Gef. C 44.40 H 4.86 N 5.24
133 · 2 $HClO_4$	193 - 195 °C (Zers.)	$C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 2\ HClO_4$ (511.3)
		Ber. C 44.63 H 4.73 N 5.48
		Gef. C 44.52 H 4.77 N 5.50
134 · 2 $HClO_4$	197 - 199 °C (Zers.)	$C_{19}H_{22}N_2O_2 \cdot 2\ HClO_4$ (511.3)
		Ber. C 44.63 H 4.73 N 5.48
		Gef. C 44.54 H 4.72 N 5.51

Diphenylborchelate **135** und **136** sowie **137** und **138**

Die Herstellung erfolgte nach Arbeitsweise **D** aus Chinin- und Chinidin-1-oxid (**131** und **132**) sowie Cinchonidin- und Cinchonin-1-oxid (**133** und **134**) und TPDBO: weiße bis gelbliche kristalline Substanzen aus Methanol, die im Fall von **131** und **133** langsam verwittern. Zur Analyse wurde i.Feinvac. getrocknet.

Chinin-1-oxid-diphenylborchelat (135)

DC: einheitlich; Rf = 0.38 (FM III)

AUSBEUTE: 88 % d.Th.

SCHMP.: 203 - 205 °C (Zers.)

$C_{32}H_{33}BN_2O_3 \cdot H_2O$ (522.5)

Ber. C 73.57 H 6.75 N 5.36
Gef. C 73.65 H 6.58 N 5.42

MASSENSPEKTRUM (200 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 504 (M^+, 1), 487 (M - 17, 3), 427 (M - 77, 43), 411 (M - 93, 100),

Chinidin-1-oxid-diphenylborchelat (136)

DC: einheitlich; Rf = 0.43 (FM III)

AUSBEUTE: 94 % d.Th.
Zur Analyse wurde die Substanz pulverisiert getrocknet.

SCHMP.: 203 - 205 °C (Zers.)

$C_{32}H_{33}BN_2O_3$ (504.4)

Ber. C 76.19 H 6.59 N 5.55
Gef. C 75.90 H 6.67 N 5.62

MASSENSPEKTRUM (200 °C): *m/e* = 504 (M^+); Fragmentierung analog 135

Cinchonidin-1-oxid-diphenylborchelat (137)

DC: einheitlich; Rf = 0.41 (FM III)

AUSBEUTE: 74 % d.Th.

SCHMP.: 166 - 167 °C (Zers.)

$C_{31}H_{31}BN_2O_2$ (474.4)

Ber. C 78.49 H 6.59 N 5.91
Gef. C 78.20 H 6.59 N 5.71

MASSENSPEKTRUM (200 °C): *m/e* (rel.Int./%) = 474 (M^+, 1), 457 (M - 17, 3), 398 (M - 76, 18), 381 (M - 93, 100)

Cinchonin-1-oxid-diphenylborchelat (138)

Zur Reinigung wurde die Substanz in Methanol ausgekocht.

DC: einheitlich; Rf = 0.40, Schwanzbildung (FM III)

AUSBEUTE: 90 % d.Th.

SCHMP.: 214 - 215 °C (Zers.)

$C_{31}H_{31}BN_2O_2$ (474.4)

Ber. C 78.49 H 6.59 N 5.91
Gef. C 78.52 H 6.74 N 5.80

MASSENSPEKTRUM (250 °C): *m/e* = 474 (M^+); Fragmentierung analog **137**

Chinidin-diphenylborchelat (**129**) und Cinchonin-diphenylborborchelat (**130**)

wurden nach ROTH[8,9], aber mit TPDBO hergestellt.

129

SCHMP.: 228 - 230 °C; Lit.[8,9]: 230 - 231 °C

$C_{32}H_{33}BN_2O_2$ (488.4)

Ber. C 78.69 H 6.81 N 5.74
Gef. C 78.39 H 6.84 N 5.68

130

SCHMP.: 255 - 257 °C; Lit.[8,9]: 264 - 265 °C

$C_{31}H_{31}BN_2O$ (458.4)

Ber. C 81.22 H 6.82 N 6.11
Gef. C 80.97 H 6.90 N 6.11

Die Substanzen enthalten wie angegeben vor dem Trocknen ungefähr 0.5 mol Kristallwasser.

LITERATURVERZEICHNIS

1 R.NEU, Z.Anal.Chem. **142**, 335 (1954).

2 J.E.DOUGLASS, J.Org.Chem. **26**, 1312 (1961).

3 R.L.LETSINGER und N.REMES, J.Am.Chem.Soc. **77**, 2489 (1955).

4 R.L.LETSINGER und I.SKOOG, J.Am.Chem.Soc. **77**, 2491 (1955).

5 H.WEIDMANN und H.K.ZIMMERMAN jr.,
Justus Liebigs Ann.Chem. **619**, 28 (1958).

6 H.WEIDMANN und H.K.ZIMMERMAN jr.,
Justus Liebigs Ann.Chem. **620**, 4 (1959).

7 E.HOHAUS und F.Umland, Chem.Ber. **102**, 4025 (1969).

8 H.J.ROTH, Habilitationsschrift Würzburg 1960.

9 H.H.ROTH, Pharmazie **16**, 257 (1961)

10 H.J.Roth, Vortragsreferat Dtsch.Apoth.-Ztg. **101**, 1389 (1961).

11 H.J.Roth und H.NOUR EL DIN,
Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **295**, 679 (1962).

12 H.J.Roth, Dtsch.Apoth.-Ztg. **103**, 520 (1963).

13 H.MÖHRLE und E.CLAUSS,
Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **306**, 721 (1973).

14 E.CLAUSS, Dissertation FU Berlin 1973.

15 R.NEU, Chem.Ber. **87**, 802 (1954).

16 O.C.MUSGRAVE und T.O.PARK, Chem.Ind. (London) **1955**, 1552.

17 J.G.ZIMMERMANN, Dissertation Frankfurt a.M. 1977.

18 W.KLIEGEL und H.BECKER, Chem.Ber. **110**, 2067 (1977).

19 M.PAILER und W.FENZL, Monatsh.Chem. **92**, 1294 (1961).

20 I.H.SKOOG, J.Org.Chem. **29**, 492 (1964).

21 SHIH-HUA TUNG, KUO-MIN CHANG, SHIH-LU TAH, CHIA-CHUN LIU
und SHIH-LIN CHANG, K'o Hsueh T'ung Pao **17**, 414 (1966)
[C.A. **66**, 37990 m (1967)].

22 G.BAUM, J.Organomet.Chem. **22**, 269 (1970).

23 CHR.MILLER, Dissertation FU Berlin 1975.

24 E.H.R.JONES und W.WILSON, J.Chem.Soc. **1949**, 547.

25 F.H.C.STEWART, J.Org.Chem. **27**, 687 (1962).

26 E.HOHAUS und F.UMLAND, Naturwissenschaften **56**, 636 (1969).

27 R.NEU, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **294**, 173 (1961).

28 G.LUTHER, Dissertation Tübingen 1971.

29 A.SCHÖBERL und A.WAGNER in Methoden der organischen Chemie (HOUBEN-WEYL-MÜLLER), 4. Aufl., Bd. IX, S. 247, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1955.

30 W.KLIEGEL, Z.Chem. **9**, 112 (1969).

31 H.J.Roth, Naturwissenschaften **49**, 449 (1962).

32 E.A.STECK und R.P.BRUNDAGE, J.Am.Chem.Soc. **81**, 6511 (1959).

33 S.Gabriel und J.COLMAN, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **40**, 424 (1907).

34 F.UMLAND, Angew.Chem. **79**, 583 (1967).

35 H.MÖHRLE und H.J.ROTH, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **296**, 811 (1963).

36 C.MANNICH und D.LAMMERING, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **55**, 3510 (1922).

37 S.MAYER, Dissertation Tübingen 1968.

38 H.J.ROTH, R.BRANDES und CH.SCHWENKE, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **297**, 766 (1964).

39 H.MÖHRLE, Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) 297, 474 (1964).

40 H.MÖHRLE und H.-H.SCHELTDORF, Tetrahedron **25**, 2281 (1969).

41 W.T.EELES, Tetrahedron Lett. **1960** (7), 24.

42 S.ITO, J.B.STOTHERS und S.M.KUPCHAN, Tetrahedron **20**, 913 (1964).

43 CHR.KARL, Dissertation Tübingen 1968.

44 H.MÖHRLE, CHR.KARL und U.SCHEIDEGGER,
Tetrahedron **24**, 6813 (1968).

45 R.WILLSTÄTTER, Ber.Dtsch.Chem.Ges. **29**, 389 (1896).

46 S.F.MASON, K.SCHOFIELD und R.J.WELLS,
J.Chem.Soc. C **1967**, 626.

47 F.OLBRICH, Dissertation Braunschweig 1964.

48 H.MÖHRLE und CHR.KARL,
Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **301**, 530 (1968).

49 H.MÖHRLE und CHR.KARL,
Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **301**, 728 (1968).

50 CHR.KARL, unveröffentlichte Versuche im Rahmen der
Dissertation Tübingen 1968.

51 H.FREYTAG in Methoden der organischen Chemie (HOUBEN-WEYL-
MÜLLER), 4. Aufl., Bd. XI/2, S. 192,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1958.

52 L.HORNER und H.HOFFMANN, Angew.Chem. **68**, 473 (1956).

53 W.KLIEGEL, Justus Liebigs Ann.Chem. **763**, 61 (1972).

54 W.KLIEGEL, Angew.Chem. **80**, 614 (1968).

55 H.AUTERHOFF, Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie, 8. Aufl.,
S. 436f., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,
Stuttgart 1976.

56 E.SPEYER und A.G.BECKER,
Ber.Dtsch.Chem.Ges. **55**, 1321 (1922).

57 M. und M.POLONOVSKI, Bull.Soc.Chim.Fr. **39**, 1146 (1926).

58 J.Becker und J.SUSZKO, Arch.Chem.Farm. **1**, 199 (1934)
[C. **1937** (I), 3807].

59 G.G.LYLE und L.K.KEEFER, Tetrahedron **23**, 3253 (1967).

60 E.HOHAUS und W.RIEPE, Z.Naturforsch., Teil B **28**, 440 (1973).

61 E.HOHAUS und W.RIEPE, Z.Naturforsch., Teil B **29**, 663 (1974).

62 E.HOHAUS und W.RIEPE, Z.Naturforsch., Teil B **31**, 324 (1976).

63 R.NEU, Z.Anal.Chem. **176**, 343 (1960).

64 H.J.ROTH und B.MILLER,
Arch.Pharm. (Weinheim, Ger.) **297**, 524 (1964).

65 D.THIERIG und F.UMLAND, Z.Anal.Chem. **215**, 24 (1966).

66 E.AHLENSTIEL, Dissertation Braunschweig 1975.

67 G.I.PUSTOSHKIN, J.Org.Chem.USSR **4**, 761 (1968).

68 R.MÖHLAU, H.BEYSCHLAG und H.KÖHRES,
Ber.Dtsch.Chem.Ges. **45**, 131 (1912).

69 Organikum, 15. Aufl., S. 613f.,
VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1976.

70 W.L.NELSON, J.Heterocycl.Chem. **5**, 231 (1968).

71 C.S.MARVEL und R.S.SHELTON,
J.Am.Chem.Soc. **51**, 915 (1929).

72 H.THIES und F.W.REUTHER,
Naturwissenschaften **41**, 230 (1954).

73 M.FRERJACQUE, C.R.Acad.Sci. **185**, 1052 (1927)
[C. **1928** (I), 519].

LEBENSLAUF

Geburtsdatum	23. Dezember 1948
Geburtsort	Berlin
Eltern	Siegfried Fietze, selbst. Kaufmann Edith Fietze geb. Froede, verstorben
Grundschule	April 1955 bis März 1961, Robert-Reinick-Schule, Berlin-Siemensstadt
Oberschule	April 1961 bis März 1968, Carl-Friedrich-von-Siemens-Schule, Berlin-Siemensstadt
Reifeprüfung	22. Februar 1968, Carl-Friedrich-von-Siemens-Schule
Apothekerpraktikum	April 1968 bis März 1969, Apotheke des Städtischen Krankenhauses Spandau, Berlin-Spandau
	April 1969 bis März 1970, Luisen-Apotheke, Berlin-Haselhorst
Pharmazeutische Vorprüfung	17. März 1970, Berlin
Studium der Pharmazie	SS 1970 bis WS 1972/73, Pharmazeutisches Institut der Freien Universität Berlin
Pharmazeutische Prüfung	27. April 1973, Berlin
Approbation als Apotheker	20. Juni 1973, Berlin
Beginn der vorliegenden Dissertation	September 1973
Assistententätigkeit	ab 1. April 1974 Wissenschaftlicher Assistent am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin

ifo druck
laubanger 15
8600 bamberg
tel.: 0951/6 4321